

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958.

THÈSE 986

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

QUENUM AHINA Cyprien

Né en 1930, à Ouïhah (Dahomey).

Présentée et soutenue publiquement le

1958.

**L' HISTOPLASMOSE
AFRICAINNE
A GRANDES FORMES**

Président : M. GALLIARD, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & C^{ie}, EDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

QUENUM AHINA Cyprien

Né en 1930, à Ouhah (Dahomey).

Présentée et soutenue publiquement le

1958.

**L' HISTOPLASMOSE
AFRICAINNE
A GRANDES FORMES**

Président : M. GALLIARD, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & C^{ie}, EDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1958



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BÉNARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRÉ (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (Ch.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN **Léon BINET**
Membre de l'Institut.
ASSESEUR **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

MM.
Anatomie CORDIER (G.).
Anatomie pathologique DELARUE (A.).
Anesthésiologie BAUMANN (J.).
Bactériologie FASQUELLE (R.).
Biochimie médicale JAYLE (M. F.).
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports. CHAILLEY-BERT (P.).
Biologie médicale FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J.).
Clinique carcinologique REDON (H.).
Clinique de cardiologie MOUQUIN (M.).
Cliniques chirurgicales Beaujon SICARD (A.).
Cochin QUÉNU (J.).
Hôtel-Dieu MENÉGAUX (G.).
Salpêtrière MOULONGUET (P.).
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique MERLE D'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire de GAUDART-D'ALLAINES (F.).
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire MATHEY (J.).
Clinique génétique médicale LAMY (M.).
Clinique gynécologique FUNCK-BRENTANO (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques HAMBURGER (J.).
Clinique des maladies du sang MARCHAL (G.).
Clinique des maladies du système nerveux ALAJOUANINE (T.).
Cliniques médicales Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.).
Bronssais DE GENNES (L.).
Cochin MOREAU (R.).
Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.).
thérapeutique DEBRAY (C.).
Clinique médicale d'hydro-climatologie PASTEUR VALLERY-RADOT L.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala- BOULIN (R.).
dies de la nutrition
Clinique de Neuro-chirurgie
Cliniques obstétricales Baudelocque FETIT-DUTAILLIS (D.).
Port-Royal LACOMME (M.).
Tarnier VARANGOT (J.).
Clinique ophtalmologique LANTUEJOUL (P.).
Clinique oto-rhino-laryngologique RENARD (G.).
Clinique de pédiatrie Sociale AUBIN (A.).
Clinique de pneumo-phthisiologie MARIE (J.).
Clinique psychiatrique infantile BERNARD (E.).
Clinique de puériculture MICHAUX (L.).
Clinique rhumatologique médicale et sociale LELONG (M.).
Clinique stomatologique COSTE (F.).
Clinique thérapeutique chirurgicale DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique médicale SÈNEQUE (J.).
Clinique urologique LEMAIRE (A.).
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel) .. FEY (R.).
Embryologie DJOURNO (A.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie GIROUD (A.).
Histologie SOULIE (P.).
Hygiène et clinique de la première enfance VERNE (J.).
Hygiène et médecine préventive TURPIN (R.).
Médecine légale JOANNON (C.).
Médecine du Travail PIÉDELIEVRE (R.).
Parasitologie DESOILLE (H.).
Pathologie chirurgicale GALLIARD (H.).
Pathologie exotique COUVELAIRE (R.).
Pathologie expérimentale et comparée LAVIER (G.).
Pathologie humorale et immunologie expérimentale LENEGRE (J.).
(chaire à titre personnel)
Pathologie médicale MERKLEN (F.).
Pathologie et thérapeutique générales DECOURT (J.).
Pharmacologie et matière médicale GARCIN (J.).
Physiologie CHEYMOL (J.).
Physique médicale BINET (L.).
Radiologie médicale DOGNON (A.).
Technique chirurgicale DESGREZ (H.).
Thérapeutique PATEL (J.).
BROUET (G.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	DELMAS, pr. s. ch. CABROL. DEBEYRE. OLIVIER. Mlle GAUTHIER-VILLARS Pr. s. ch.				RUDEP, Pr. s. ch. ABOULKER. BARCAT. CAUCHOIX. DUBOST. FAUREL. FLABEAU. GERMAIN. GOSSET. LAURENCE. LORTAT-JACOB. OLIVIER. POILLEUX. THOMERET. VERNE. N... N...
Anatomie pathologique.	BUSSER. GOUYGOU.	Pathologie chirurgicale.			
Anesthésiologie	N... N... HALDUROY, Pr. s. ch. (dét.) NEVOT, Pr. s. ch. CHRISTOL. TOURNIER. BARBIER.				
Bactériologie	ETTORI, Pr. s. ch. (dét.). DESGREZ, Pr. s. ch. POLONOVSKI. SCHAPIRA.	Pathologie expérimentale			LCEPER. MAURICE. HAGUENEAU, Pr. s. ch. BOUDIN. BOUVIER. BRICAIRE. BRISAUD. CASTAIGNE. CONTE. DEROT. DOMART. LAMOTTE. LAROCHE. MACREZ. MILLIEZ. PÉQUIGNOT. RAMBERT. ROYER. THIEFFRY. TURIAF. WOLFROMM. N... N...
Biochimie médicale ..	BOURIÈRE. N... N... DUPERRAT. N... TUCHMANN-DU- PLESSIS.				
Biologie médicale	N... N... COUJARD, Pr. s. ch. N... N....	Pathologie médicale ..			
Carcinologie	CORNET.				
Dermato-Syphiligraphie	BOYER, Pr. s. ch. DEPARIS, Pr. s. ch. BASTIN.				
Electro-Radiologie ..	DEROBERT, Pr. s. ch. GAULTIER. HADENGUE.				
Embryologie	ALBAHARY. DAVID. LHERMITTE.	Pédiatrie			JOSEPH. NOZZICONACCI. POLONOVSKI. LÉVY (Mlle), Pr. s. ch. N...
Hématologie	GRASSET. LE LORIER. LEPAGE. MERGER. MORIN. RAVINA. ROBEY.	Pharmacologie			BARJETON, pr. s. ch. PARROT, Pr. s. ch. DEJOURS. GOUGEROT. N...
Histologie	BRÉGEAT. DESIGNES.	Physiologie			
Hydrologie	JUDET.	Physique médicale ...			
Hygiène	AUBRY. MADURO.	Pneumo-Phtisiologie .			KREIS.
Maladies infectieuses..	BRUMPT, Pr. s. ch. CHABAUD.	Psychiatrie			PICHOT.
Médecine légale		Psychiatrie infantile .			N...
Médecine du travail .		Rhumatologie			DELBARRE.
Neurochirurgie		Stomatologie			CERNÉA. CHAPUT (Mme)
Neurologie		Thérapeutique			CHASSAGNE. PERRAULT.
Obstétrique		Urologie			KUSS.

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Clinique chirurgicale..	AMELINE. HUGUIER. LÉGER. PADOVANI. ROUX.	Clinique neurologique.	DE SEZE.
	DREYFUS. KOURILSKY.	Clinique obstétricale..	MAYER.
		Clinique ophtalmolo- gique	OFFRET.
Clinique médicale ...		Clinique pédiatrique .	LAPLANE.
		Clinique psychiatrique.	BARUK.
Secrétaire Général de la Faculté	J. MOREL.		
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL.		
Conservateur, chargé de la direction ..	Docteur A. HAHN.		
Conservateurs	Miles DUMAITRE, GOICHON.		
Bibliothécaires	Mme CONTET, Miles LAURENT, LE NOIR, QUIÈVREUX.		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Ravis précocement à mon affection.

A SERGE ET ALAIN

A MON ONCLE MARTIN QUENUM

Gage de mon attachement et de ma reconnaissance.

A TOUS LES PARENTS, A TOUS LES AMIS

Dont l'affection nous a constamment soutenu tout au long de nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI GALLIARD

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

*En témoignage de vive gratitude pour le
grand honneur qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.*

A NOTRE COUSIN LE DOCTEUR ALFRED QUENUM

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAYLET

Toutes nos amitiés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. NETIK

Nos sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR KIRSCHÉ

Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. VANBREUSEGHEM

Qui nous a fait l'honneur de nous communiquer ses récents travaux sur l'Histoplas-mose africaine.

Hommage de respectueuse gratitude.

A NOS MAÎTRES DE DAKAR

A NOS MAÎTRES DE PARIS

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PAYET

Professeur de Pathologie Médicale.
Directeur de l'Ecole Nationale de Médecine de Dakar.

*Pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté
et les facilités qu'il nous a accordées pour
nos recherches dans ses services hospitaliers
de l'Hôpital Le Dantec.*

*En gage de sincère gratitude et de profond
attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. DROUHET

Chef du Laboratoire de Mycologie de l'I. P. de Paris.

*Sa science dans le domaine de la myco-
logie nous a été d'un grand secours dans l'éla-
boration de ce travail.*

*Il nous a guidé avec beaucoup de gentil-
lesse et une bienveillante amitié.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. CAMAIN

Professeur agrégé d'Histologie.
Chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'I. P. de Dakar.

*Il nous a toujours témoigné de nombreuses
marques d'estime et d'amitié. Il nous a ins-
piré le sujet de cette thèse et nous a dirigé
dans son élaboration. Nous lui sommes infi-
niment reconnaissant, l'assurons de notre
entier dévouement et de notre respectueuse
affection.*

PLAN

Introduction	11
CHAPITRE I. — Historique	13
CHAPITRE II. — Observations	19
CHAPITRE III. — Commentaires	31
CHAPITRE IV. — Diagnostic de l'histoplasmose africaine à grandes formes	33
CHAPITRE V. — Le parasite et son étude	35
CHAPITRE VI. — Histoplasma Duboisii représente-t-il une espèce valide ?	45
CHAPITRE VII. — Epidémiologie de l'histoplasmose en Afrique..	61
CHAPITRE VIII. — Traitement de l'histoplasmose africaine et de l'histoplasmose en général	77
Conclusion	87
Bibliographie	89

INTRODUCTION

Sous le nom d'Histoplasmose, on désigne une atteinte du système réticulo-histiocytaire de l'homme et des animaux, causée par un champignon dimorphique, *Histoplasma capsulatum*, et décrite pour la première fois par Samuel DARLING en 1906 [24].

La cytomycose de DARLING présente en Afrique, selon le mot de LANGERON et VANBREUSEGHEM « un intérêt qui dépasse la rareté des cas signalés » [63].

En effet, si en divers pays les cas de la maladie observés diffèrent peu de l'observation princeps du pathologiste américain, il n'en est pas de même en Afrique où, à côté de l'histoplasmose classique à petites levures, semble exister une histoplasmose à levures de plus grande taille, de symptomatologie quelque peu différente de celle de l'histoplasmose de DARLING.

Après un bref historique de l'histoplasmose à grandes formes ⁽¹⁾, telle qu'on la voit en Afrique noire et un répertoire des cas observés jusqu'ici, nous rapporterons 8 cas récents relevés en A.O.F. Puis nous discuterons de la validité de l'identification du champignon africain à une espèce nouvelle, *Histoplasma duboisii*, telle que la conçoivent VANBREUSEGHEM et la plupart des auteurs belges. Enfin, nous étudierons les aspects épidémiologiques et le problème thérapeutique de l'histoplasmose en Afrique.

(1) La terminologie actuelle conduit à appeler respectivement ces deux affections « histoplasmose à petites formes » et « histoplasmose à grandes formes ».

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est en 1919, treize ans après la découverte de DARLING, dans la zone du canal de Panama, que le chirurgien français LECÈNE [64] enleva chez un soldat africain, une tumeur pseudo-sarcomateuse de l'épaule dont l'examen histologique révéla la nature parasitaire.

Le parasite, d'abord identifié à un *Cryptococcus sp* était en fait *Histoplasma capsulatum*, comme l'ont montré les études ultérieures.

Quatre ans après LECÈNE, BLANCHARD et LEFROU [8] observaient la même maladie sous forme d'un abcès scapulo-vertébral chez un homme adulte de race blanche à Brazzaville.

Il faut attendre 1947 pour que CATANEI et KERVRAN [12] signalent de nouveau le parasite dans un abcès temporo-maxillaire chez un soudanais de race noire et en fassent les premiers une étude mycologique. Les auteurs, constatant des différences morphologiques entre leur parasite et celui de DARLING, posent pour la première fois le problème d'une histoplasmose africaine. DUNCAN [40], deux ans après ceux-ci, à propos d'un nouveau cas d'histoplasmose à grandes formes, aboutissaient à des conclusions identiques.

Enfin, VANBREUSEGHEM [93] en 1952, étudiant une souche d'*Histoplasma capsulatum* que DUBOIS isola chez un européen ayant longtemps séjourné au Mayumbe belge, considéra celle-ci comme une espèce différente, de virulence moindre et la nomma *Histoplasma duboisi*.

Entre temps, de nombreux cas de la maladie ont été signalés ; nous en résumons ci-dessous les observations et rapportons à leur suite les cas d'histoplasmose classique observés en Afrique.

A) Histoplasmoses à grandes formes observées en Afrique

Numéros du cas Année	Auteurs et Références	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
1 - 1919	LECÈNE [64]	<i>Cutanée</i> : Tumeur pseudo - sarcomateuse de l'épaule.	Soldat de race noire. Résidence : Sénégal (A.O.F.).	Guérison	Biopsie	Grandes formes	
2 - 1922	BLANCHARD et LEFROU [8]	<i>Cutanée</i> : abcès scapulivo-ventrale.	Adulte européen Résidence : Brazzaville (A.E.F.).	Guérison	Examen du pus d'abcès	Grandes formes 7 à 18 μ	Cobaye : infection chronique à petites formes.
3 - 1944	CATANEI et KERVAN [12]	<i>Cutanée</i> : abcès temporo-maxillaire droite de la grosseur d'un œuf de poule remontant à 2 mois.	25 ans - Noir infirmier Vétérinaire. Résidence : Bamako (A.O.F.).	Guérison	Examen du pus d'abcès Culture	Grandes formes 6 à 15 μ	Souris : infection bénigne à petites formes 3 à 5 μ ; cobaye : infection chronique à petites formes.
4 - 1946	KERVAN et ABETAS [61]	<i>Cutanée</i> : au début puis généralisation : tumeur pré-sternale puis généralisation avec fièvre, troubles digestifs, adénopathie, hépatosplénomégalie.	15 ans - Noir. Résidence : Sikasso (A.O.F.).	Mort	Examen du pus Biopsie Autopsie Culture	Grandes formes 5 à 15 μ	Rat, lapin, cobaye : infection chronique à grandes formes.

Numéros du cas Année	Auteurs et Références	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
5 - 1947	FRIESS et DELVOYE [49]	<i>Cutanée</i> : au début puis généralisation avec gommées ulcérées des os et atteinte viscérale.	Soldat noir Résidence : Sé- négal (A.O.F.). Ob- servé à Alger.	Mort	Biopsie Autopsie Culture	Grandes formes à 10,5 μ	
6 - 1947	DUNCAN [40]	<i>Cutanée</i> : lésions pa- puleuses.	63 ans - Blanc Travailleur dans mines d'or.	Guérison	Biopsie Culture	Grandes formes 12 à 15 μ	Souris voie I. V. puis intra-périto- néale, infection ai- guë à petites for- mes chroniques, à grandes formes.
7 - 1947	DUNCAN [40]	<i>Viscérale</i> : lésions hé- patiques.	Soldat noir Résidence : A.O.	Mort	Autopsie	Grandes formes	
8 - 1947	DUNCAN et ZABARY 40	<i>Cutanée</i> : abcès sous- cutané de la région cé- phalique.	Adulte noir. Résidence : Brazza- ville (Congo Belge)	Guérison	Examen du pus	Grandes formes	
9 - 1947	DUNCAN et ZABARY 40	<i>Cutanée</i> : abcès sous- cutanés de la région cé- phalique..	Adulte noir. Résidence : Congo Belge	Guérison	Examen du pus	Grandes formes	Cobaye : voie in- trastestriculaire, or- chite à grandes formes.
10 - 1949	BABLET, JONCHÈRE et MARTIN [5]	<i>Viscérale</i> : hépato-splé- nomégalie.	Soldat noir de 25 ans. Résidence : Ca- samance (A.O.F.).	Mort	Autopsie	Grandes formes 8 à 12 μ	

Numéros du cas Année	Auteurs et Références	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
11 - 1949	JONCHÈRE [60]	<i>Viscérale</i> : lésions pulmonaires.	Adulte blanc Résidence : Dakar (A.O.F.).	Guérison	Examen des crachats	Grandes formes 8 à 12 μ	
12 - 1949	JONCHÈRE [60]	<i>Cutanée</i> : ulcération temporo-maxillaire.	Adulte noir Résidence : Dakar (A.O.F.).	Guérison	Biopsie	Grandes formes	
13 - 1952	DUBOIS et VANBREU- SECHEM [36]	<i>Ganglionnaire</i> : adé- nite cervicale et axil- laire + filaires loa loa et perstans.	Résidence : Congo Belge	Guérison	Pus Culture	Grandes formes	Souris : infection chronique à petites formes Hamster : petites et grandes formes. Cobaye : orchite chronique à pe- tites puis grandes formes.
14 - 1954	CLARKE, WALKER et WINSTON [18]	<i>Cutanée</i> : Abscès mul- tiples de tout le corps.	17 ans - Noir. Résidence : Ni- géria (A.C.).	Guérison	Biopsie Culture	Grandes formes 4 à 18 μ	Souris : infection chronique à gran- des formes.
15 - 1954	SIVERA et KONSTAM [87]	<i>Cutanée</i> : Abscès sous- cutané du genou.	25 ans - Noir. Résidence : Ni- géria (A.C.).	Guérison	Examen du pus	Grandes formes	
16 - 1954	AUDEBEAU, DEPOUX et MERVEILLE [4]	<i>Cutanée</i> : Abscès sous- cutanés.	Adulte noir Résidence : A.E.F.	Guérison	Examen du pus d'abcès Culture	Grandes formes	Souris : infection chronique mortelle à grandes formes. Cobaye : voie in- tra-testiculaire, or- chite.

Numéros du cas Année	Auteurs et Références	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
17 - 1956	DEPOUX et MERVEILLE [27]	<i>Cutanée :</i>	Adulte noir Résidence : A.F.F.	Guerison	Biopsie	Grandes formes	
18 - 1956	COURTOIS, SÉRETAIN, MARIAT et LEVADITI [20]	<i>Cutanée :</i> Nodules cutanés, ulcération avec atteinte osseuse de voisinage et participation ganglionnaire.	3 singes africains (cynocephalus Babin) de 2 à 3 ans originaires de Kinshasa (A.O.F.), en captivité à l'I. P. Paris.	Guerison	Examen du pus Biopsie Culture brute	Grandes formes	Singe : lésions apparaissant 3 mois après; au bout de 10 mois, lésions comparables à la maladie spontanée. Cobaye : voie intra-testiculaire, orchite chronique après trois mois Hamster : SC abscesses souris blanche: nodules au point d'inoculation.
19 - 1956	B. DUPERRAT [39]	<i>Cutanée :</i> élément ulcéro-croûteux, arrondi, rouge violacé sur partie moyenne de la face externe du bras droit.	47 ans - Blanc ayant résidé 13 ans à Douala.	Guerison apparente puis récidive	Frottis Biopsie Culture	Grandes formes 4 à 12 μ	Cobaye et souris : maladie ganglionnaire.
20 - 1957	J. VANDEPITTE, J. LAMOTTE, A. THYS, R. VANBREUSECHEM [95]	<i>Généralisée :</i> atteinte cutanée, ganglionnaire, splénique, hématologique, microfilaires d'Acanthoparastans anty-lostomyase biliaire pulmoinaire.	30 ans - Noir originaire de Bena Mandi (Congo belge)	Mort après une évolution de 2 à 3 ans	Examen selles, moelle osseuse, crachats Biopsie ganglionnaire Culture	Grandes formes 10 μ	Cobaye : infection chronique à grandes formes.

B) Histoplasmoses à petites formes observées en Afrique

Numéros du cas Année	Auteurs et Références	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
1 - 1942	SIMSON et BARNETSON [88]	<i>Généralisée</i> : ulcération et nodule de la bouche, adénopathie cervicale et hépatosplénomégalie.	35 ans - Blanc Rhodésie du Sud	Mort	Biopsie Culture +	Petites formes 2 à 3 μ	
2 - 1945	LURIE [67]	?	Race blanche Afrique du Sud	?	Culture		
3 - 1949	JELLIFFE 58	<i>Généralisée</i> : avec hé- pato-splénomégalie.	35 ans - Noir Nigeria (A.C.)	Guérison	Biopsie	2 à 3 μ	
4 - 1951	MURRAY et BRANDT [77]	<i>Généralisée</i> : ulcération de la bouche, lésion des surrénales.	59 ans - Blanc Afrique du Sud	Mort	Biopsie Autopsie	Petites formes	
5 - 1951	MURRAY et BRANDT [77]	<i>Généralisée</i> : ulcération de la bouche, lésion des surrénales.	64 ans - Blanc Afrique du Sud	Mort	Biopsie Autopsie Culture +	Petites formes	
6 - 1951	MURRAY et BRANDT [77]	<i>Généralisée</i> : adénopa- thie cervicale fistulisée hépatosplénomégalie, ul- cération intestinale + Hodgkin.	13 ans Afrique du Sud	Mort	Biopsie Autopsie	Petites formes	
7 - 1952	GRENIER et CARDENAL [53]	<i>Généralisée</i> : ulcéra- tion de la langue, hépa- to-splénomégalie.	Adulte blanc Gabon (A.E.F.)	Mort	Biopsie Autopsie	Petites formes 1 à 3 μ culture +	Hamster : infec- tion généralisée à petites formes, aux rares grandes for- mes.
8 - 1956	DEBOIS et VANDREU- SEGHEM [38]	Ulcération linguale.	Adulte blanc (Congo belge)	Guérison	Biopsie Culture +	Petites formes 1 à 3 μ	Hamster : infec- tion généralisée à petites formes. Cobaye : orchite.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Elles portent sur 8 cas récents d'histoplasmoses à grandes formes observés en A. O. F. : 4 au Sénégal, 2 au Niger. 1 en Côte d'Ivoire, 1 en Guinée Française.

Ces cas intéressent :

- un malade de race blanche,
- six africains de race noire,
- une métisse portugaise ;

au total : — deux femmes pour six hommes âgés de 6 à 40 ans.

Cliniquement on relève :

- une histoplasmosse disséminée mortelle (obs. 1) ;
- un abcès du sein à histoplasmes (obs. 2) ;
- deux histoplasmoses purement cutanées (obs. 3 et 4) ;
- quatre histoplasmoses ostéo-articulaires (obs. 5, 6, 7 et 8).

OBSERVATION N° 1

Forme généralisée mortelle (due à l'obligeance du Dr Y. MAFART).

G... Victor, homme adulte de 30 ans, de race noire, charpentier à Kolda en Casamance (Sénégal) entre à l'hôpital A. Le Dantec le 28 août 1956 pour un syndrome douloureux abdominal et une dermatose chronique. L'amnèse fait remonter le début des troubles à Septembre 1955. Le malade avait alors présenté une diarrhée avec selles noirâtres, non sanglantes, non glaireuses. Un mois après, apparaît une éruption à la face et à la poitrine aboutissant à des collections suppurées rétro-auriculaire gauche, sous-mentonnière, axillaires droite et gauche, cervicales droite et gauche, ainsi qu'à l'épaule gauche. Les collections incisées au fur et à mesure de leur formation, ont parfaitement cicatrisé.

A son entrée, l'examen du malade a permis de constater :

1°) UN SYNDROME DOULOUREUX ABDOMINAL FAIT DE :

— douleurs spontanées avec borborygmes et émission de selles noirâtres;

— douleur provoquée à la palpation le long du cadre colique et plus spécialement au niveau du cæcum, de l'angle colique gauche et du colon descendant. Cette douleur s'accompagne de spasmes; un toucher rectal ramène des matières noirâtres teintées de sang.

2°) DES SIGNES CUTANÉS SOUS FORME de :

a) papules hémisphériques ou oblongues, non infiltrées à la base; certaines sont croûteuses à leur sommet. Elles siègent surtout à la face, au cou, plus rares sur le thorax et à la partie supérieure de l'abdomen;

b) cicatrices provenant vraisemblablement d'anciennes papules dans le creux sous-claviculaire gauche, sur le thorax et dont certaines adhèrent à l'hypoderme;

c) une gomme de la région sous-claviculaire gauche dont la ponction montra un pus bien lié.

3°) UN SYNDROME SPLÉNO-GANGLIONNAIRE.

a) *La rate* : percutable sur 3 travers de doigts, se palpe par son pôle inférieur à l'inspiration. Elle est indolore et de consistance ferme.

b) *Une micropolyadénopathie* sous-maxillaire, inguinale et axillaire faite de petits ganglions durs, indolores sans péri-adénite.

Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal et en attendant les examens complémentaires, on évoque le diagnostic de tuberculose cutanée (tuberculides papulonécrotiques) chez un malade présentant par ailleurs une tuberculose intestinale probable.

— La cuti-réaction est fortement positive.

— Le Vernes perthymol est de 56°.

— La numération montre une anémie à 3.600.000 et une leucocytose normale.

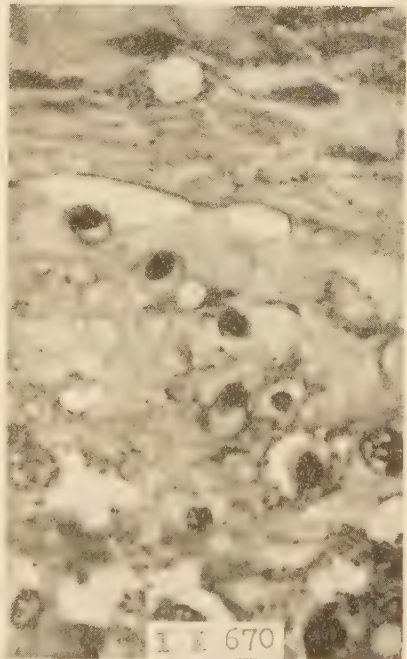
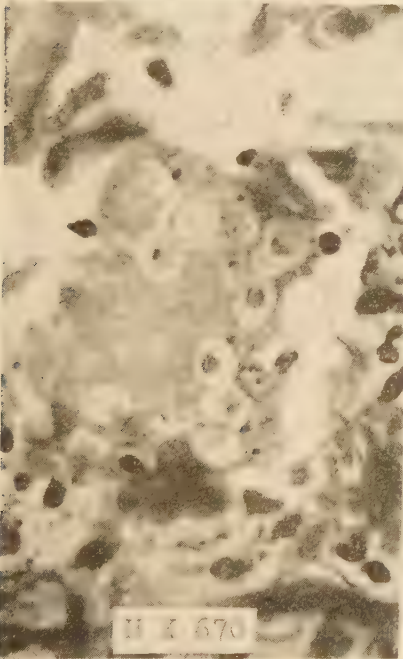
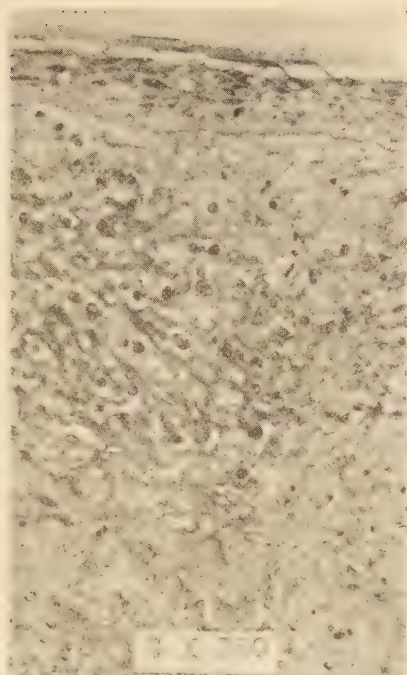
— On note une albuminurie à 0 g. 20 par litre.

— La protidémie est à 7 g. 9 % avec A/G/ = 0,4; l'électrophorèse montrant une légère augmentation des α_2 et des γ globulines.

— Le pus retiré de la gomme ne renferme pas de BK, mais des corps levuriformes; sa culture ne donne que des champignons saprophytes et l'inoculation au cobaye reste négative au bout de deux mois.

— Une biopsie cutanée faite le 10-9-56 montre un granulome bourré de volumineuses cellules géantes, très nombreuses, renfermant des corps ovoïdes encapsulés, faisant penser à une histoplasmosse mais les parasites de grandes tailles évoquent également une blastomycose ou une turolose.

— La culture à 27° sur milieu de Sabouraud pénicilliné-streptomycine du broyat du derme permet d'obtenir au bout de 10 jours, une culture blanche pelucheuse identifiée à *Histoplasma capsulatum* par le Dr DROUHET de l'I. P. de Paris.



F) Biopsie cutanée du cas n° I.

Epiderme atrophie par un nodule réactionnel dermique. Le granulome est très riche en histiocytes à grandes formes contenus dans des plasmodies. X 132. Coloration Hotchkiss-Mac Manus.

G) Autre aspect de la biopsie cutanée du cas n° I. Coloration Hotchkiss-Mac Manus X 180.

H) Plasmodie du derme profond de la coupe précédente, contenant des grandes formes levures ovales ou rondes, bourgeonnantes. La rétraction des histiocytes donne l'impression de la présence d'une capsule. X 670. Coloration trichrome.

I) Biopsie cutanée du cas n° I.

Région superficielle du derme en contact avec la basale épidermique fortement dépigmentée. Les levures sont ovales, à noyaux excentriques, à membrane bien colorée par la technique de Hotchkiss-Mac Manus (X 670).

L'intradermo-réaction à l'histoplasmine d'origine américaine est positive.

Afin de se rendre compte de l'importance de l'infestation, une ponction biopsie du foie fût pratiquée. Le Dr CAMAIN donne le compte rendu suivant :

« Ce foie présente à côté de plages parenchymateuses d'aspect subnormal des zones où les cellules hépatiques sont remarquablement hypertrophiées, anisocaryotiques, anisochromiques, porteurs de noyaux géants, souvent vacuolisés confirmant à l'atypie nucléaire, tandis que le cytoplasme renferme une substance chromidiale abondante et une surcharge biliaire. Zone normale et zone pathologique se succèdent brutalement sans interposition de bandes fibreuses; si ce foie témoigne en effet d'une légère hypertrophie de ces cellules de Kupffer et d'un infiltrat portal modéré, il ne paraît pas cirrhotique. A la coloration de Hotchkiss - Mac Manus, on ne décèle pas d'histoplasme ».

L'évolution de la maladie a été rapide, l'état du malade s'aggravant progressivement. Un traitement iodé a précédé un traitement par la Nystatine per os à raison de 8 comprimés par jour pendant 1 mois. Le 2-11-56, le malade est transaté en chirurgie pour un syndrome sub-occlusif pour lequel une intervention n'avait pas été indiquée. Onze jours plus tard, un syndrome péritonéal emporte le malade.

A l'autopsie faite par le Dr DIENG, celui-ci note une perforation du grêle à 40 cm de la valvule iléo-cæcale. Celle-ci serait due à une ulcération de la paroi de l'organe par une tumeur péritonéale à contenu caséeux, du volume d'un citron. De nombreux nodules caséeux de petite taille se rencontrent au niveau du mésentère et du pancréas. L'examen microscopique de la tumeur abdominale montre une pullulation extraordinaire d'histoplasmes de grande taille, déterminant en certains endroits une réaction plasmodiale et fibreuse et en d'autres des masses pseudo-caséeuses où les parasites prolifèrent librement. La paroi intestinale au niveau de la perforation est dissociée par un processus inflammatoire de type histiocyttaire et plasmodial. Les lésions sont beaucoup plus étendues dans la musculuse et la sous-muqueuse que dans la muqueuse.

Le pancréas en dehors d'une hypertrophie des acini ne présente aucune autre lésion.

Le foie présente une cirrhose multilobulaire évolutive avec des plages d'atypies cellulaires assez nombreuses.

OBSERVATION N° 2

Mastite à histoplasmes (due à l'obligeance du Dr DOUMBIA).

T... Douminga, femme portugaise de 39 ans, originaire de la Guinée Portugaise, habitant Dakar depuis trois mois. Envoyée par le Dr AYITE à l'hôpital A. Le Dantec le 16-10-57 pour une tumeur du sein gauche. La maladie a débuté 9 mois auparavant par un gonflement douloureux du sein gauche avec une fièvre assez élevée.

Plusieurs applications de compresses chaudes ont amené une amélioration notable : la fièvre est tombée, la douleur a disparu, le sein a diminué de volume sans toutefois reprendre son volume normal.

A son entrée à l'hôpital, la tumeur de la taille d'un citron, est située au niveau du cadran supéro-interne du sein gauche, mobile sur les plans profonds et superficiels, indolore, fluctuante.

Le reste de l'examen se montre négatif : absence de fièvre, urines normales, bon état général.

Intervention le 20-10-57 (Docteur DOUMBIA).

Après incision verticale sur la tumeur, l'énucléation est facile. Une contre-incision sous-mammaire et la pose d'une lame de caoutchouc permettent le drainage.

La pièce opératoire est formée de pus franc contenue dans une coque assez épaisse dont un fragment est envoyé au Laboratoire d'Anatomie Pathologique.

Les suites opératoires furent simples. L'ablation du drain a été faite 5 jours après l'intervention et 2 semaines après celle-ci, la malade quittait l'hôpital avec une plaie parfaitement cicatrisée.

L'examen histologique révéla un granulome inflammatoire lymphohistiocytaire et plasmodial, avec quelques polynucléaires neutrophiles. Les histiocytes et les plasmodies contenaient des corps levuriformes ovales ou ronds identifiés à de grandes formes d'*Histoplasma capsulatum*.

OBSERVATION N° 3

Histoplasmose cutanée (due à l'obligeance du Dr DE CHAMBENOIT).

Kanda C..., Jeune africain de 12 ans, se présente à la consultation du Dr DE CHAMBENOIT à l'hôpital de Seguiri en Guinée Française avec une tumeur ulcérée en chou-fleur de la région deltoïdienne gauche. L'interrogatoire permet de savoir seulement que la tumeur est apparue depuis 2 ans environ, mais n'a pu faire préciser le mode d'évolution.

L'ablation de la tumeur fut décidée et l'examen histo-pathologique met en évidence une réaction inflammatoire de type histiocytaire et plasmodial avec de nombreux corps levuriformes identifiés à *Histoplasma capsulatum* de grande taille.

OBSERVATION N° 4

Histoplasmose cutanée (due à l'obligeance du Dr M. BERGE).

Henri P..., frère missionnaire catholique de 36 ans, de race blanche, né en Hollande et arrivé en Afrique en 1946. Vient consulter le 18 juin 1956 pour une plaie torpide sus-rotulienne droite.

L'histoire de la maladie est la suivante :

En 1943, alors qu'il était encore en Hollande, le malade voit apparaître une petite tuméfaction au niveau du genou droit étiquetée bourse séreuse prérotulienne et attribuée aux fréquentes stations prolongées à genoux pour l'installation de chauffage central.

La tumeur du volume d'un œuf de pigeon, mal limitée formant coussin était à peine douloureuse, mais plutôt gênante. On l'ouvrit au cours d'une intervention et il s'en écoula une sérosité blanchâtre contenue dans une coque membraneuse qui fut énucléée d'une seule pièce. L'ablation des sutures au 5^e jour laisse sourdre du sang noir et le 8^e jour, au cours d'une toilette, la plaie s'ouvrit facilement laissant écouler un liquide épais, jaune, purulent. Le genou avait augmenté de volume de façon notable. Au bout de 2 semaines d'hospitalisation, la cicatrisation était partielle car subsistait à l'extrémité externe de l'ancienne plaie opératoire, une petite ulcération qui ne cicatrisera qu'au bout de 6 mois. A ce moment apparurent une dizaine de petits éléments papulo-vésiculeux, à sommet ombiliqué, isolés ou par groupe de 2 ou 3 et qui disparurent en une semaine environ. Plusieurs poussées successives de mêmes caractères ont eu lieu de 1943 à 1952. A cette date, l'un des éléments papulo-vésiculeux s'accroît pendant 6 mois, puis donne issue à un liquide filant, louche, blanchâtre ou rougeâtre et qui aboutit à l'ulcération actuelle. Tous les traitements locaux ont été sans effet et parfois même irritants pour la plaie ou la peau du voisinage.

Actuellement à l'examen, on note une ulcération torpide en forme de raquette de 25 cm sur 1 cm située à la face antérieure du genou droit un peu au-dessus de la pointe de la rotule, sur son bord externe qu'elle déborde légèrement. Elle est orientée de haut en bas et de dedans en dehors allant du centre à la périphérie, cette ulcération présente un bourgeon mamelonné saignant facilement, bordé d'un liseré rose décollé de 1 mm de large, entouré lui-même d'une zone violacée atrophique de 2 à 5 mm de largeur. A un cm au-dessous et en dedans de l'extrémité interne de cette lésion se trouve un nodule rosé de 3 mm de diamètre, faisant saillie sous la peau et peu mobile. Ce nodule serait identique à celui qui a donné naissance à l'ulcération actuelle.

Tout le reste de l'examen ne révèle aucune anomalie. La cuti et l'intradermo-réaction à la tuberculine sont négatives. Une biopsie faite sur le bord de l'ulcération montre à l'examen histologique un petit fragment d'épiderme très papillomateux en surface recouvrant un chorion inflammatoire chronique dans lequel l'infiltration assez polymorphe (histiocytes et de plasmods géants) renferme des corps levuriformes très nombreux de type blastomycosique ou histoplasmique de 4 à 7 μ de diamètre (Dr CAMAIN).

La culture sur milieu de Sabouraud à partir du broyat d'un bourgeon d'ulcère est identifié à *Histoplasma capsulatum* (Dr DROUHET).

L'intradermo-réaction à l'histoplasmine américaine est fortement positive, la papule persistant pendant 15 jours.

OBSERVATION N° 5

Abcès froids à histoplasmes (due à l'obligeance du Dr KLEFSTAD-SILLONVILLE).

Mohamed L..., homme adulte de 40 ans, originaire de Tombouctou revenant d'un pèlerinage à la Mecque qui n'avait pas duré moins de 2 ans, entre dans le service de phthisiologie de l'hôpital de Niamey le

25 mai 1956 pour toux, fatigue général; amaigrissement marqué. La radiographie pulmonaire montre une image de condensation des 2/3 du champ droit avec maximum de densité dans la région para-hilaire et des images micro-nodulaires à gauche.

Des BK sont retrouvés à l'examen des crachats et le diagnostic de tuberculose pulmonaire fut ainsi confirmé. Un traitement isoniaside-streptomycine améliore le malade, mais en même temps se développe une tumeur blanche du coude droit et une tuméfaction sous-cutanée fluctuante et indolore au niveau des apophyses épineuses de D 7 et D 8 évoquant un mal de Pott. Ceci nécessita le transfert du jeune malade dans le service de chirurgie où une radiographie montre au niveau du coude un pincement serré de l'interligne articulaire associé à une décalcification des extrémités et au niveau de la collection dorsale une absence de lésion ostéo-articulaire. Une résection du coude faite devant l'étendue des lésions a été suivie d'une récupération fonctionnelle satisfaisante. Trois mois plus tard, on intervient sur l'abcès dorsal qui plongeait jusqu'à l'apophyse épineuse et aux lames de D8 qui ont subi de ce fait une fonte totale, laissant cependant la dure-mère sous-jacente intacte.

Cet abcès comme au niveau du coude, présente des fongosités que l'examen histopathologique montre formées d'un tissu de granulation riche en histiocytes et cellules géantes contenant des corps levuri-formes de 8 à 12 μ identifiés aux grandes formes d'*Histoplasma capsulatum*. Les suites de l'intervention ont été favorables mais le 9 janvier 1957 apparaît une nouvelle collection sous-cutanée présternale qui a été énuclée en bloc. Une inoculation au hamster doré du broyat d'un fragment de biopsie de cette dernière collection permet d'isoler la souche d'*Histoplasma capsulatum*.

Le 30 mai 1957, toutes les lésions de tuberculose comme d'histoplasmoses ont régressé, les plaies bien cicatrisées, le malade en parfaite santé avait pris 7 kgs de poids. Une I. D. R. à l'histoplasmine pratiquée à cette date se révéla positive.

• OBSERVATION N° 6

Ostéomyélite chronique à histoplasmes (due à l'obligeance du Dr KLEFSTAD-SILLONVILLE).

Moumouni M., garçon de 6 ans, de race noire, fils d'un pêcheur Haoussa d'un village des bords du Niger, à 250 kms de Niamey, entre à l'hôpital de cette dernière ville le 30 mars 1957 pour une ostéo-arthrite fistulisée de l'avant-bras gauche. Le début de la maladie remonte à Décembre 1956 par une enflure de l'avant-bras gauche. A l'examen, la 1/2 inférieure de l'avant-bras est augmenté de volume avec deux fistules suppurant abondamment, l'une sur le bord cubital, l'autre sur le bord radial. On ne note d'adénopathie ni à la racine du membre, ni à l'épitrachée.

La radiographie confirme le diagnostic d'ostéomyélite chronique de l'un des os de l'avant-bras en montrant une diaphyse radiale décalcifiée dans son 1/3 inférieur avec une fracture pathologique à 4 cm de l'épiphyse. Le cartilage de conjugaison de l'épiphyse sont intacts. Il convient de noter l'absence quasi totale de reconstruction osseuse en dehors d'une ébauche de néoformation osseuse partant du milieu de la diaphyse se dirigeant vers le bas, mais qui s'arrête, après 4 cm de trajet en une corolle évasée centrée par une diaphyse décalcifiée. La fistule est excisée et on opère une exérèse de la diaphyse radiale et un curetage des fongosités s'insinuant entre les masses musculaires. L'examen anatomo-pathologique de celles-ci conclut à une ostéomyélite à grandes formes d'*Histoplasma capsulatum*. La culture du champignon a été obtenue après passage sur le hamster doré du broyat d'un bourgeon charnu de la pièce opératoire. Un traitement iodé sous forme de 2 cc à lugol pendant plusieurs jours fut institué. Trois semaines plus tard, la radiographie montre l'arrêt du processus ostéolytique et une ébauche d'ossification périostée au niveau de la diaphyse réséquée. Les mouvements articulaires sont conservés. Il existe néanmoins une main botte. Aucune autre atteinte viscérale n'a été notée, en particulier la radiographie pulmonaire montre absence complète de lésion et le malade s'évade de l'hôpital en apparente guérison.

OBSERVATION N° 7

Ostéite kystique à histoplasmes (due à l'obligeance du Dr AYITE).

Hamady L..., adulte âgé de 37 ans, de race noire, se présente à l'hôpital Central africain en 1950 avec une tumeur kystique de la jambe. L'examen clinique et radiologique montre qu'il s'agit d'un kyste à point de départ osseux siégeant sur le tibia. L'examen anatomo-pathologique de la paroi kystique permet de noter l'existence d'un tissu de granulation riche en histiocytes et plasmods géants renfermant des corps levuriformes identifiés à de grandes formes d'*Histoplasma capsulatum*.

OBSERVATION N° 8

Ostéite kystique à histoplasmes (dues à l'obligeance du Dr J. A. VILASCO).

M^{me} M... T..., jeune femme dioula de 25 ans entre à l'hôpital central d'Abidjan pour une tumeur du maxillaire inférieur. La tuméfaction a débuté il y a trois ans et a progressivement augmenté de volume s'accompagnant de douleurs diffuses.

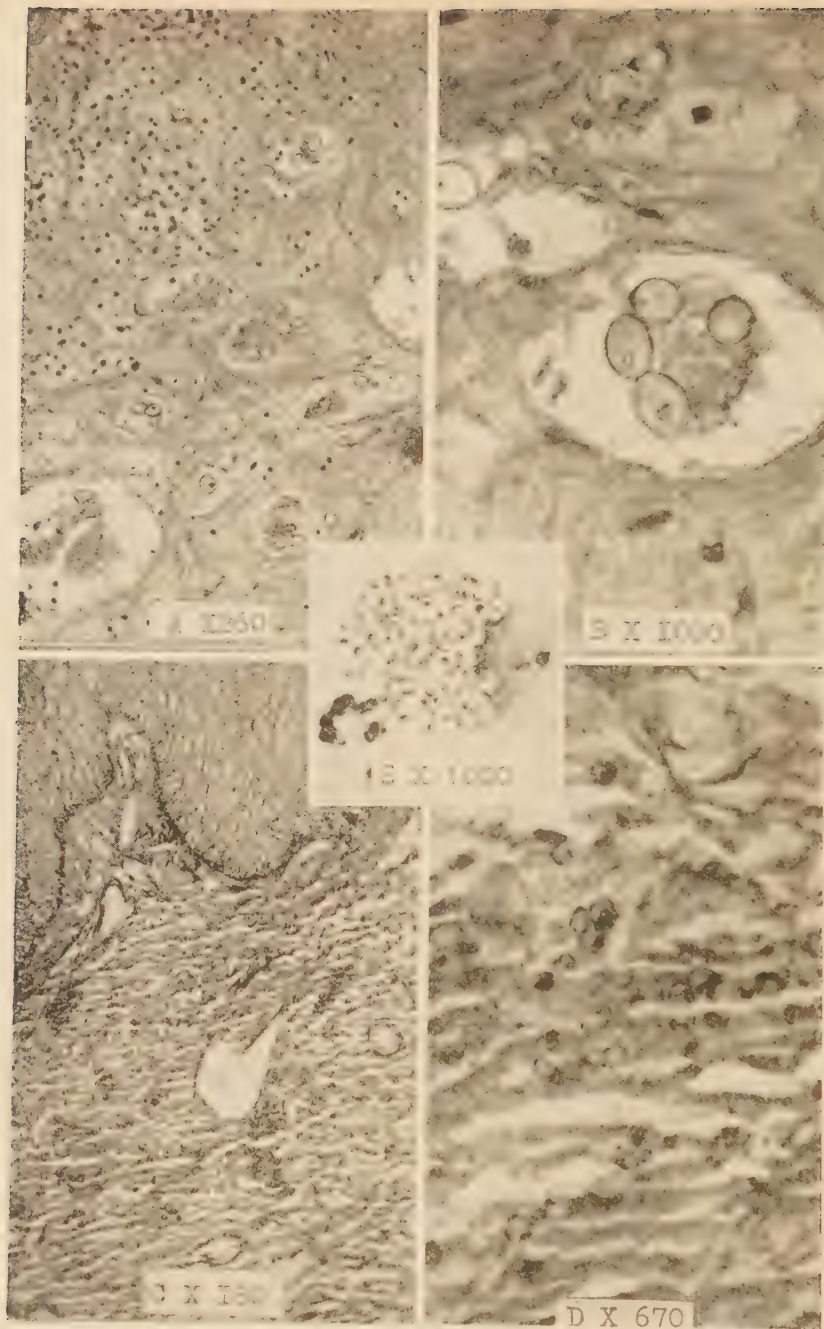
A l'examen : cette tuméfaction s'étend de la partie moyenne de la branche horizontale à l'angle du maxillaire inférieur droit. Il s'agit d'une tumeur diffuse, de consistance dure, indolore paraissant intéresser uniquement la table externe de l'os tandis que la table interne

et le rebord basilaire semblent cliniquement intacts. Le vestibule est comblé dans toute la région prémolaire, les gencives sont tuméfiées, la 2^e molaire est tombée et les autres mobiles. La radiographie (Dr JUGUET) montre une importante lacune intéressant la région molaire bien limitée, mais bordée d'hypérostose. Cette lacune est infractueuse et présente un récessus tendant à envahir la corticale inférieure. Par contiguïté, la première molaire est le siège d'une destruction osseuse péri-apicale. L'ensemble de ces éléments est en faveur d'une ostéite ou peut-être d'un processus kystique infecté. L'examen histo-pathologique montre une lésion semblable à une épulis à myéloplaxes, mais le myéloplaxe est truffé de corps lévuriformes de 9 à 12 μ de diamètre identifiés à de grandes formes d'histoplasma capsulatum. L'intervention différée à cause d'une grossesse de 8 mois a été pratiquée 5 mois plus tard alors que la tumeur avait augmenté de volume et fluctuait, avec un agrandissement de la cavité de nécrose à la radiographie.

A l'intervention, on tombe sur une cavité kystique, remplie par une masse gélatineuse, limitée par une forte réaction osseuse surtout du côté de la table externe. On complète l'intervention par un blocage du bi-maxillaire destiné à prévenir d'une fracture secondaire.

L'examen de la pièce opératoire confirme le diagnostic d'histoplas-mose.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous, les observations avant d'en faire les commentaires.



- A) Vue d'ensemble de la coupe de biopsie de tumeur maxillaire du cas n° 8 : Zone située entre l'os et la muqueuse qui est ici absente par ulcération. Voir une réaction histio-lymphocytaire et granulomateuse à gauche. Dans la partie droite, nombreux macrophages plasmodiaux, chacun dans une pseudo-cavité par rétraction, les macrophages hébergent d'assez nombreux histoplasmes à grandes levures ovales. X 260. Coloration Hotchkiss-Mac Manus.
- B) Même coupe que la précédente à un plus fort grossissement (X 1.000). La plupart des histoplasmes contenus dans des plasmodes altérés sont optiquement vides.
- C) Biopsie d'ulcération cutanée du cas n° 4 à histoplasmes de taille intermédiaire. Dans le derme superficiel et moyen, on observe un œdème avec dilatation vasculaire et une réaction granulomateuse dans laquelle on note de nombreux plasmodies riches en histoplasmes bien colorés par opposition aux noyaux cellulaires peu colorés. X 180.
- D) Même coupe que la précédente à un plus fort grossissement (X 670). Les histoplasmes de taille intermédiaire entre les petites formes et les grandes formes mesurent 4,5-7 μ de diamètre. Coloration Hotchkiss-Mac Manus.
- E) Macrophage contenant des histoplasmes à petites formes classiques (cas américain). X 1.000 May-Grünwald-Giemsa.

Tableau résumant nos Observations

Numéros et année de l'ob- servation	Auteurs	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
1 - 1956	Y. MAFART R. CAMAIN	<i>Forme généralisée</i> : Lésions digestives, cutanées, spléno-ganglionnaires.	Homme 30 ans, race noire, charpentier à Kolda en Casamance.	Mort	Pus Biopsie Culture Autopsie	Grandes formes	Souris et Hamster : infection aiguë à petites formes et chronique à grandes formes.
2 - 1957	DOUMBIA C. QUENUM	<i>Forme localisée</i> : Abcès enkysté du sein.	Femme 39 ans, métisse portugaise, originaire de la Guinée Portugaise.	Guérison	Biopsie	Grandes formes	
3 - 1957	DE CHAM- BENOIT R. CAMAIN	<i>Forme cutanée</i> : Tumeur ulcérée en choux-fleur de la région deltoïdienne gauche.	Enfant 12 ans, race noire, résidence : Siguiri (G. F.).	Guérison	Biopsie	Grandes formes	
4 - 1956	M. BERGE et R. CAMAIN	<i>Forme cutanée</i> : Ulcération torpide préotolithienne droite.	Homme 26 ans, race blanche, Hollandais en Afrique depuis 10 ans.	Guérison	Biopsie Culture	Forme intermédiaire 4 à 7 μ ?	Souris Hamster : infection aiguë à petites formes et chronique à grandes formes.

Tableau résumant nos Observations (suite)

Numéros et année de l'ob- servation	Auteurs	Formes cliniques	Renseignements divers	Evolution de la maladie	Diagnostic de Laboratoire	Morphologie du parasite	Maladie expérimentale
5 - 1957	KLEFSAD- SILLOXVILLE et R. CAMAIN	<i>Forme cutanée</i> : Abcès froids multiples. Asso- ciation tuberculeuse pul- monaire. monaire.	Garçon 6 ans, race noire, origi- naire de Tom- bouctou (Soudan Français).	Guérison	Pus Biopsie Culture	Grandes formes	Hamster doré : infection aiguë à petites formes et chronique à gran- des formes.
6 - 1957	KLEFSAD- SILLOXVILLE et R. CAMAIN	<i>Forme osseuse</i> : Ostéo- myélite chronique des os de l'avant-bras.	Garçon 6 ans, race noire, fils de pêcheur. Résidence : Niger.	Guérison	Biopsie Culture	Grandes formes	Hamster doré : infection aiguë à petites formes, et chronique à gran- des formes.
7 - 1950	AYITE et R. CAMAIN	<i>Forme osseuse</i> : Os- téo- tête kystique de la jambe.	Homme 37 ans, race noire. Rési- dence : Sénégal.	Guérison	Biopsie	Grandes formes	
8 - 1957		<i>Forme osseuse</i> : Os- téo- tête kystique du maxil- laire inférieur droit.	Femme de 25 ans, race noire. Résidence : Abidjan.	Guérison	Biopsie	Grandes formes 9 à 12 µ	

CHAPITRE III

COMMENTAIRES

Ces observations sont loin d'être complètes. Des renseignements anamnestiques ainsi que des examens complémentaires n'ont pu être obtenus pour certaines d'entre elles. Ceci est dû, pour une bonne part, au fait que dans quelques-unes, le diagnostic a été fait rétrospectivement en révisant les préparations histologiques de biopsie ou de pièces opératoires ou surtout que les malades étaient partis de l'hôpital avant que le diagnostic d'histoplasmose ait été confirmé. Nous avons à dessein donné d'amples détails sur certaines d'entre elles en raison de la rareté de l'affection.

Malgré les lacunes de ces observations, leur intérêt réside :

1°) DANS LE POLYMORPHISME SYMPTOMATIQUE DE L'AFFECTION :

deux atteintes cutanées, quatre ostéo-arthrites, une atteinte glandulaire, une atteinte pluriscérale. Ce polymorphisme symptomatique correspond bien à ce que l'on connaît de l'histoplasmose, affection essentiellement protéiforme. Les atteintes cutanées ont fait déjà l'objet de nombreuses publications, de même que les localisations ostéo-articulaires. L'observation 1, par contre, est assez originale, non pas parce qu'il s'agit d'une forme généralisée mortelle déjà décrite, mais parce qu'elle mentionne une localisation intestinale qui rapproche cette observation de l'histoplasmose classique où les ulcérations gastro-intestinales sont plus fréquentes.

L'observation 2 mentionne elle aussi une localisation glandulaire qui ne paraît pas encore avoir été signalée aussi bien dans l'histoplasmose classique que dans l'histoplasmose africaine.

2°) DANS LA SIMILITUDE CLINIQUE DE L'AFFECTION AVEC UNE ATTEINTE TUBERCULEUSE. Si, en effet, dans l'histoplasmose à petites formes la fréquence de l'atteinte pulmonaire fait penser avant tout à une tuberculose pulmonaire, les lésions cutanées, osseuses et ostéo-articulaires de l'histoplasmose à grandes formes évoquent également des lésions tuberculeuses. Les atteintes ostéo-articulaires du coude de l'observation 4, les abcès paravertébraux et présternal de l'observation 5 ne se différencient cliniquement en rien de tumeurs blanches ou d'abcès froids tuberculeux. Dans les atteintes cutanées des observations 1 et 4, rien ne permettait d'éliminer une tuberculose, d'autant plus que dans l'observation 1 se surajoutait une note de péritonite tuberculeuse et que la cuti-réaction était fortement positive. Dans l'observation 5, les renseignements radiographiques et l'aspect macroscopique per-opératoire des lésions n'autorisaient pas à éliminer une atteinte tuberculeuse. La radiographie du coude montrait en effet des lésions d'ostéo-arthritis tuberculeuse : décalcification des extrémités osseuses, pincement de l'interligne articulaire ; d'autre part, l'intervention permettait la mise en évidence de fongosités très abondantes autour et à l'intérieur de l'articulation détruite avec un aspect en sucre mouillé de l'os et l'intégrité des masses musculaires avoisinantes ; les atteintes vertébrales ressemblaient également à un mal de Pott avec fonte complète de l'apophyse et des lames de D 8.

Cette similitude devient encore plus troublante dans l'observation 5 où l'histoplasmose a succédé à des lésions tuberculeuses pulmonaires.

3°) DANS L'ASPECT MICROSCOPIQUE IDENTIQUE DE TOUTES LES LÉSIONS : la symptomatologie très variable de la maladie s'oppose à l'aspect microscopique univoque de toutes les lésions : granulome toujours le même, avec un parasite ayant le même aspect et de taille plus grande que celui de Darling.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC DE L'HISTOPLASMOSE AFRICAINE

A GRANDES FORMES

1°) DIAGNOSTIC POSITIF.

Il est rare de penser à une histoplasmosse devant les aspects cliniques des lésions de la maladie. Même lorsque l'on pense à cette affection, les tests sérologiques tels que le test d'agglutination au collodion et la réaction de fixation du complément restent d'intérêt secondaire, car trop sujets à caution. Seule l'anatomie pathologique, par la détection du parasite dans les tissus ou dans les produits pathologiques tels que crachats, pus, etc..., permet de poser le diagnostic positif de la maladie. Ce diagnostic anatomo-pathologique devra être complété par la culture du germe.

2°) DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.

Les lésions cliniques de l'histoplasmosse à grandes formes évoquent :

a) *La tuberculose* : par l'aspect macroscopique des lésions cutanées et ostéoarticulaires, mais l'absence de BK et la découverte des histoplasmes dans les lésions conduisent à éliminer ce diagnostic.

b) *Une léishmaniose*, mais les léishmanies sont plus petites et possèdent une blépharoplaste caractéristique. D'ailleurs, si cette confusion est possible avec des histoplasmes américains, elle ne l'est pas avec les histoplasmes de grande taille rencontrés en Afrique.

c) *La coccidioidomycose* devant les lésions osseuses, d'autant plus qu'antigéniquement les deux affections donnent des réactions croisées, mais la coccidioïdomycose est jusqu'ici une affection purement américaine.

d) *La blastomycose*, mais si l'aspect clinique et anatomopathologique des lésions évoquent celle-ci, les *blastomyces dermatidis* et *brasiliensis*, agents de mycoses granulomateuses décrites sous le nom de blastomycose Nord-américaine (maladie de Gilchrist) ou de blastomycose Sud-américaine (mycose de A. Lutz) se présentent sous forme de levures rondes, bien que de dimensions semblables à celles du champignon africain.

Autre caractère différentiel : le *blastomyces* a des bourgeons à large base, alors que les bourgeons des histoplasmes sont à petite base. De plus, en culture, *Blastomyces dermatidis* ne donne pas de chlamydospores échinulées caractéristiques des histoplasmes.

e) *La cryptococcose* : donne elle aussi des lésions granulomateuses avec des levures rondes et quelquefois ovales, mais la prédominance des levures rondes et surtout la présence d'une capsule plus épaisse permettent de faire la différence entre *Cryptococcus neoformans* et *Histoplasma capsulatum*.

f) Enfin, une infection à *Sepedonium chrysospermum*, parasite des bolets, pourrait conduire à une culture avec macrospores tuberculées, mais celles-ci sont plus grosses que celles des histoplasmes et sont colorées en jaune. De plus, aucune infection humaine de cette origine n'a été jusqu'ici signalée.

CHAPITRE V

LE PARASITE ET SON ETUDE

A) Examens des produits pathologiques.

Les techniques utilisées sont celles couramment employées pour l'examen de produits pathologiques.

L'examen du pus à l'état frais entre lame et lamelle a permis de mettre en évidence des éléments levuriformes, ovaires, mesurant de 7 à 15 μ , souvent bourgeonnant, munis d'une capsule de 1 à 1,5 μ d'épaisseur et présentant à l'intérieur un ou deux corps sphériques de 4 à 5 μ de diamètre, dont la nature lipoidique se révèle par les colorants habituels des graisses (obs. 1 et 5). A côté, on rencontre de nombreux pyocytes.

Sur les lames de biopsies colorées à l'hématoxyline-éosine, toutes les lésions des 8 observations présentent grossièrement les mêmes caractères. Il s'agit d'une lésion granulomateuse d'allure chronique où se rencontrent de nombreux histiocytes, des lymphocytes, quelques rares polynucléaires et de nombreuses cellules géantes, volumineuses, avec de nombreux noyaux disposés en amas au centre de l'élément plasmodial. Les parasites se trouvent le plus souvent à l'intérieur des plasmodies pressés les uns contre les autres. Ils incrustent aussi quelques histiocytes et plus rarement on les trouve à l'état libre.

Les granulomes anciens, volumineux ont un centre nécrotique constitué uniquement par les éléments mycosiques. Il y a peu ou pas de sclérose réactionnelle.

Les éléments mycosiques sont des levures ovales ou rondes, parfois bourgeonnantes, mal colorées par cette technique, avec une image à double contour de 1 à 1,5 μ d'épaisseur.

Dans l'observation 4, leur dimension variait de 4,5 à 7,5 μ . Dans les 7 autres, les champignons ont sensiblement les mêmes dimensions, 8 à 14 μ . Certains présentent un matériel intranucléaire excentrique, souvent en croissant, quelquefois remplissant toute la cellule. Avec l'acide périodique Schiff (Hotchkiss-Mac Manus) qui colore électivement les polysaccharides de la membrane capsulaire, celle-ci apparaît plus nettement colorée en violet.

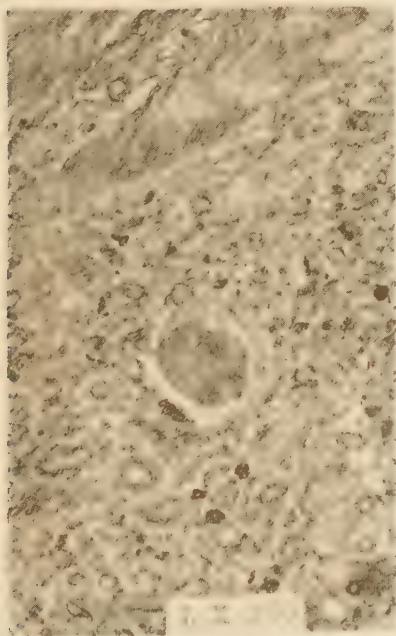
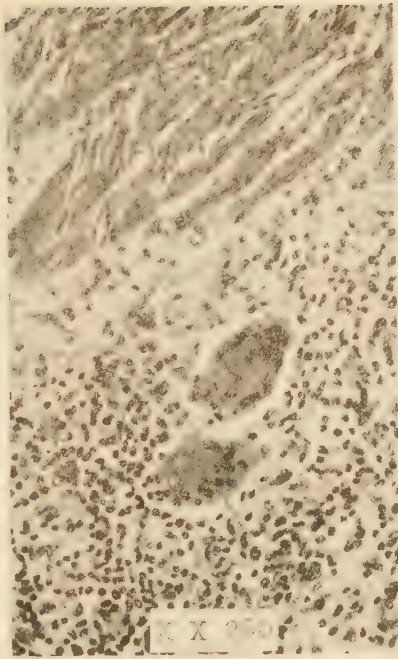
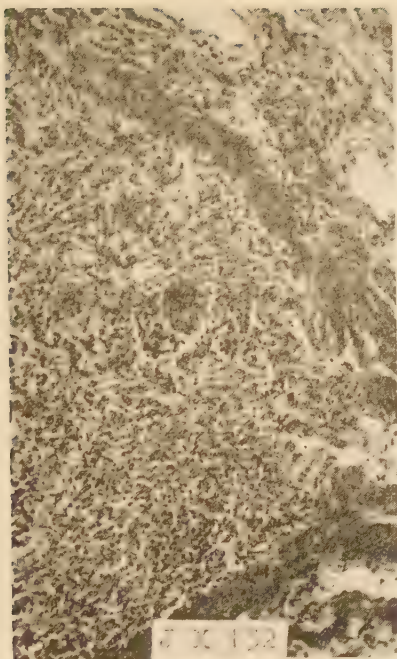
Le trichome de Masson colore également bien des éléments fongiques avec une certaine rétraction des levures et met mieux en évidence la capsule.

Dans les biopsies osseuses, on a rencontré les mêmes granulomes avec des plasmodes truffés de levures. En certains endroits, la multiplication de celle-ci aboutit à la formation d'abcès par fonte des tissus envahis.

Les histoplasmes rencontrés dans ces abcès sont pour la plupart optiquement vides, les autres renferment une ou deux granulations lipidiques. Les parasites vidés ont été également rencontrés dans les fragments de biopsie de tissu ostéo-fibreux en particulier dans l'observation 8.

Les lésions cutanées sont généralement dermiques, de type lympho-histiocytaires et granulomateux avec des levures localisées aussi bien dans des histiocytes que dans des plasmodes géants.

Enfin, les lésions abdominales de l'observation 1 sont superposables aux lésions d'une tuberculose scléro-hypertrophique intestinale avec la seule différence qu'ici, les BK sont remplacés par des histoplasmes ; les ganglions mésentériques sont nécrosés et le tissu lymphoïde est remplacé par une purée d'histoplasmes de grande taille, ronds ou ovales, le tout entouré d'une coque fibreuse.



- J) Coupe intestinale du cas n° I.
Muqueuse intestinale limitée par muscularis mucosae; quelques follicules contenant des histiocytes; X 132. Coloration Hémalum.
- K) Coupe du même cas dans la région sous-muqueuse. En haut, la couche musculieuse. Hémalum. Les histiocytes mal colorés par l'hémalum sont plus nombreux que dans la souche muqueuse.
- L) Couche profonde sous-séreuse. Plasmode rempli d'histiocytes et entouré d'une réaction scléro-inflammatoire aiguë.
- M) Coupe de ganglion mésentérique du cas n° I.
Il ne persiste que la coque fibreuse du ganglion, tout le parenchyme est disparu, remplacé par une culture pure d'histiocytes à grandes formes. X 260.

La sous-séreuse intestinale est le siège d'une réaction folliculaire intense avec des plasmodes bourrés d'histoplasmes et isolés par des bandes de sclérose. La musculieuse est dissociée par une réaction scléro-inflammatoire subaiguë avec quelques plasmodes contenant des levures.

La sous-muqueuse, dans sa couche profonde, contient un nombre plus élevé de plasmodes. La muqueuse ne contient que quelques rares histoplasmes localisés dans la couche des glandes.

B) Caractères cultureux de l'agent pathogène.

Sur 8 observations rapportées, la culture du champignon responsable des lésions a pu être faite par le Dr E. DROUHET, de l'Institut Pasteur de Paris, dans 4 cas (observations 6, 4, 1, 5). L'isolement du germe a été complété par une étude mycologique et des expériences d'inoculation aux animaux.

Dans une des 4 observations restantes, l'ensemencement n'a pas poussé, peut-être parce que la plupart des levures dans les lames de biopsie étaient optiquement vides.

Enfin, dans les 3 dernières, le diagnostic d'histoplasmose ayant été fait rétrospectivement en révisant les lames d'anciennes biopsies, il n'a pas été possible d'obtenir le matériel de culture.

LES TECHNIQUES.

Les prélèvements n'étant pas faits obligatoirement à proximité d'un laboratoire, deux fragments de biopsie sont généralement envoyés au mycologiste :

- le premier, dans un flacon stérile contenant de la glycérine à 10 %, de la pénicilline 1.000 u./cm³ et de la streptomycine 1.000 ug/cm³ ;
- le deuxième fragment est mis dans un autre flacon stérile contenant uniquement les 2 antibiotiques. Ceux-ci se sont révélés indispensables en raison de la pullulation microbienne au cours du transport.

A leur arrivée, les fragments sont lavés à l'eau physiologique et broyés dans un mortier contenant un mélange de pénicilline 500 u./cm³ et de streptomycine 500 u./cm³ dans du sérum physiologique. Une partie du broyat est mise directement en culture sur plusieurs tubes de gélose de Sabouraud,

additionnée d'actidione à 5 % et de moût de bière. L'ensemencement est fait à la pipette Pasteur et les tubes sont bouchés au coton et non avec un bouchon métallique. L'autre partie du broyat servira à l'inoculation à l'animal.

L'ensemencement direct a permis d'obtenir une culture d'*histoplasma* dans 3 cas sur 5. La 4^e culture obtenue l'a été après passage sur hamster doré.

LES CULTURES.

1. — PHASE MYCÉLIENNE.

a) *Aspects macroscopiques :*

Sur le milieu de Sabouraud et le milieu au moût de bière, à la température de 25°, les colonies se développent à partir du 5^e-7^e jour après l'ensemencement. Elles apparaissent d'abord sous forme d'un petit disque opalescent mais rapidement, elles deviennent duveteuses, légèrement cotonneuses. La colonie grandit en s'arrondissant et en se bombant au centre. Le vieillissement fait apparaître un pigment brun surtout sur le revers, en même temps que la culture prend en surface un aspect poudreux en rapport avec l'abondante production de spores. Certaines colonies sont seulement duveteuses sans ou avec peu de pigment. D'autres sont glabres et parsemées de taches à duvet court.

b) *Microscopiquement :*

On note des filaments mycéliens de 2,5 μ environ de large, septés et ramifiés, des filaments secondaires naissant sur les premiers en arrière du septum distal et s'élevant de 30 μ environ. Ces filaments portent 3 sortes de spores :

- 1) *des microconidies* qui sont de petites spores de 1 à 5 μ de diamètre portées par un mince pédicule naissant de part et d'autre des filaments qui les supportent. Plus rarement une microconidie peut naître au-dessus d'une autre, formant des chaînettes de 2 à 3 éléments ;
- 2) *des macroconidies lisses*, grandes spores rondes ou piriformes de 6,5 à 15 μ ;
- 3) *des macroconidies tuberculées* qui sont des spores rondes ou piriformes de 6,5 à 15 μ de diamètre, couvertes d'excroissances épineuses, irrégulières de 1 à 2 μ .

Ces dernières spores correspondent aux chlamydospores échinulées caractéristiques de l'espèce. Leur nombre varie d'une culture à l'autre et dans une même culture avec l'âge de celle-ci. Le repiquage successif a pu faire cesser la production de celles-ci.

2. — PHASE LEVURE.

Son obtention nécessite l'ensemencement sur le milieu gélosé — sang — cerveau — cœur — cystine à 37°. Une seule souche (observation 6) a donné des levures par l'ensemencement direct de broyat du fragment de biopsie.

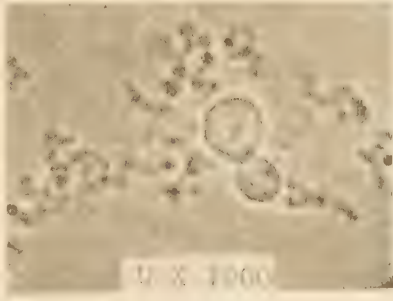
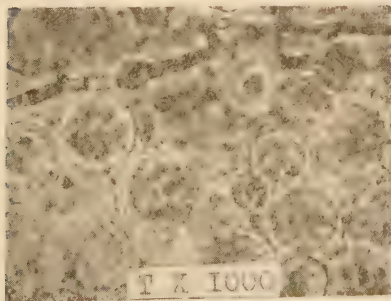
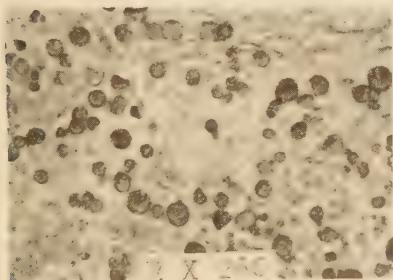
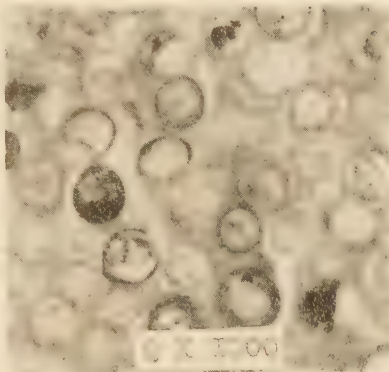
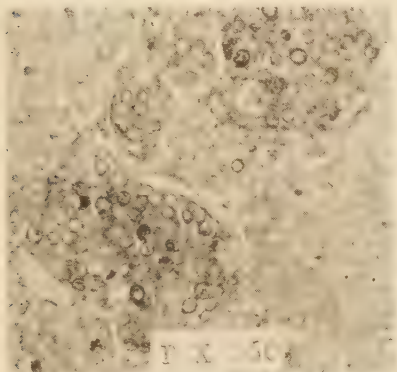
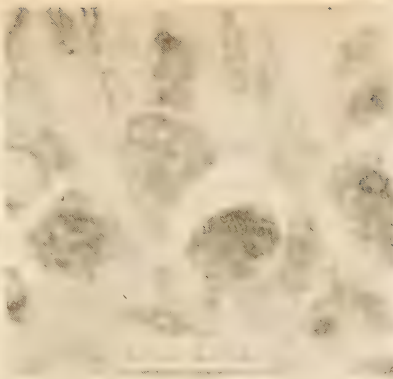
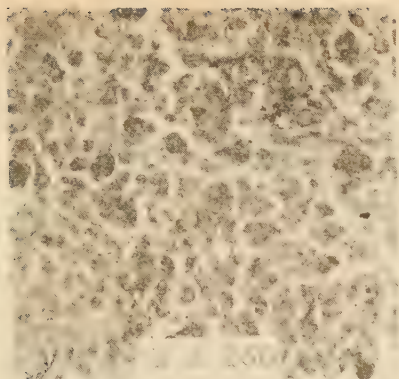
Pour les autres, il a été nécessaire d'opérer plusieurs repiquages successifs sur le milieu à l'œuf de Kurung ou le milieu au sang à 37°.

a) *Macroscopiquement :*

On observe des colonies levuriformes, crémeuses, lisses ou au contraire granulaires quand il y a de grandes formes de levures.

b) *Au microscope :*

On trouve de très nombreuses formes de levures ovales, bourgeonnantes, de 1 à 4 μ de diamètre. À côté, on remarque également de grandes formes de levures analogues à celles observées *in vivo* et dont le nombre varie avec l'âge et la nature de la culture. Leur dimension varie de 6 à 14 μ , atteignant rarement 18. Elles sont *ovales* ou arrondies, avec parfois tendance moniliforme. La paroi est épaisse avec une image à double contour.



N & O) Foie avec réaction histiocyttaire chez un hamster mort 15 jours après l'inoculation de la phase levure de la souche 828 B.

N) Vue d'ensemble à petit grossissement (X 260).

O) Détails montrant les histiocytes remplis d'histoplasmes à petites formes. Exceptionnellement on observe de grandes formes comme dans cette image (X 1.000). Coloration Hotchkiss - Mac Manus.

P & Q) Foie avec réaction plasmodiale chez un hamster mort trois mois et demi après l'inoculation de la même souche 828 B.

P) Vue d'ensemble (X 260).

Q) Détails (X 1.000). On remarque l'exclusivité des grandes formes d'histoplasme.

R) Levures de *Blastomyces dermatitidis* dans une coupe de poumon. Les levures sont rondes, bourgeonnantes, de dimensions variant entre 5 et 15 μ de diamètre. Coloration Hotchkiss - Mac Manus. X. 260.

S) Aspect du pus de l'ulcération cutanée d'une souris morte quatre mois et demi après l'inoculation de la souche 828 B.

On remarque les grandes formes ovales, rondes et bourgeonnantes des histoplasmes.

T & U) Aspect microscopique des phases mycéliennes et levure de la souche 828 B (cas n° IV).

T) Filaments mycéliens avec macrospores tuberculées.

U) Nombreuses levures à petites formes et deux grandes formes.

C) Pouvoir pathogène expérimental des souches isolées.

Deux des quatre souches ont donné lieu à une étude du pouvoir pathogène et de la virulence.

Les animaux utilisés sont la souris blanche et le hamster doré. Ce dernier animal se prête remarquablement bien, comme l'a montré E. DROUHET, dans un récent travail sur l'histoplasmose. Quel que soit l'animal, l'inoculation est effectuée par voie péritonéale avec 0,5 cm³ d'une suspension contenant 1 million environ de levures.

SOUCHE 936 DE L'OBSERVATION « 1 » :

1. — *Hamster*. — 12 hamsters dorés sont inoculés, dont deux sacrifiés après 24 heures, deux autres après 48 heures et 8 morts entre le 10^e et le 12^e jour.

Les 4 animaux sacrifiés présentaient une légère réaction péritonéale avec des histiocytes contenant de rares histoplasmes de petites dimensions. Chez les animaux morts spontanément, on constate des lésions diffuses de type histiocytaires dans le péritoine, le foie, la rate, les poumons, le testicule. Ces histiocytes contenaient des histoplasmes à petites formes de 1 à 3 μ . Aucun parasite de dimension supérieure n'a été observé.

2. — *Souris*. — Dans une première expérience avec 5 animaux inoculés, ceux-ci sont morts entre le 9^e et le 28^e jour avec des lésions disséminées de type histiocytaire. Ces histiocytes contenant des histoplasmes de petites dimensions en plus ou moins grand nombre.

Dans une deuxième expérience 20 souris ont été inoculées dont 1 sont mortes entre le 16^e et le 19^e jour, avec des lésions identiques aux précédentes.

Les animaux sacrifiés 2 mois après présentaient des lésions hépatiques de type granulomateux avec de nombreux plasmodies géants au niveau des espaces portes de Kiernan. Ceux-ci sont bourrés de levures de grande taille identiques à celles de l'observation 1.

SOUCHE 828 B. DE L'OBSERVATION « 4 » :

1. — *Hamster*. — Une première expérience porte sur 5 animaux inoculés dont 1 est sacrifié, les 1^{er}, 2^e et 3^e jours après l'inoculation. Les deux autres sont morts spontanément le 10^e et le 25^e jour. Dans une seconde expérience, 9 animaux

sont inoculés, 2 sont sacrifiés après 24 heures, 2 autres après 48 heures et 1 après 72 heures. Les 4 autres sont morts spontanément les 18^e, 25^e jour pour les deux premiers ; les deux derniers sont morts après 3 mois $\frac{1}{2}$ et 5 mois. Dans ces deux expériences les animaux sacrifiés les premiers jours présentaient une péritonite diffuse avec une réaction histioleucocytaire, les histiocytes contenant de petite forme d'histoplasmes ; les animaux morts spontanément dans le premier mois présentent des lésions avec une importante adénite mésentérique.

L'examen histologique de tous ces organes montre une importante réaction histiocytaire avec de nombreuses levures rondes ou ovales de 1 à 3 μ de diamètre, intra-cellulaire. Quelques levures de 4 à 7 μ de diamètre ont été rencontrées dans des histiocytes et très rarement, des levures de grande taille de 8 à 10 μ ont été rencontrées avec une membrane plus épaisse. Les deux animaux morts à 3 mois $\frac{1}{2}$ et 5 mois, présentaient une histoplasmosse généralisée, avec des lésions péritonéales, ganglionnaires, hépatiques, spléniques, testiculaires et pulmonaires de type granulomateux avec des plasmods contenant des histoplasmes de grande taille.

2. — *Souris*. — Sur 5 animaux, 2 sont morts après 15 jours d'une histoplasmode généralisée à petite forme. Une souris présentait 4 mois après l'inoculation une ulcération cutanée dorsale. L'examen du pus révéla des levures de 10 à 15 μ . Deux semaines plus tard, cette souris meurt d'une histoplasmosse généralisée avec des lésions nodulaires viscérales contenant des grandes formes de levures, 8 à 15 μ , avec une membrane épaisse. Les deux dernières souris sont mortes au bout de 5 et 7 mois $\frac{1}{2}$ d'une histoplasmosse généralisée, cutanée, viscérale à grande forme.

En somme, la virulence des souches varie de l'une à l'autre et d'un animal à l'autre. La souche 936 B ayant déterminé une infection spontanée mortelle (observation 1) paraît plus virulente que la 828 n'ayant déterminé que l'ulcération cutanée de notre observation 4. De plus, il semble que l'infection passe par un stade superposable à l'histoplasmosse classique (réaction surtout de type histiocytaire avec des levures de petite taille) avant de donner à la phase de chronicité des lésions de type surtout granulomateux avec des histoplasmes de grande taille.

CHAPITRE VI

HISTOPLASMA DUBOISI REPRESENTE-T-IL

UNE ESPECE VALIDE ?

Devant la différence morphologique qui existe de manière constante dans les lésions humaines entre *Histoplasma capsulatum* (Darling) et les histoplasmes africains de grande taille, on peut se demander dans quelle mesure il est opportun de se baser sur ces données pour créer une espèce nouvelle comme l'ont fait VANBREUSEGHEM et ses collaborateurs [94].

Examinons les arguments en faveur ou en défaveur d'une unicite ou d'une pluralité terminologique.

1°) Arguments cliniques.

Des observations rapportées ici comme des cas décrits ailleurs, il ressort que la localisation cutanée est la plus fréquente dans l'histoplasmose africaine à grandes formes (19 cas sur un total de 28). Ces lésions sont la plupart du temps uniques, mais peuvent dans quelques rares cas être multiples ou métastatiques. Leurs aspects sont essentiellement polymorphes : abcès sous-cutanés, érosions plus ou moins profondes, lésions croûteuses, ulcératives, gommeuses, végétantes, furonculoïdes d'évolution chronique. Elles n'ont aucune tendance à la généralisation ou à la dissémination vers les viscères profonds, alors que l'atteinte disséminée pluriviscérale est très commune dans l'histoplasmose classique. Aux U.S.A., PARSONS et ZARAFONETIS [80] trouvent sur 71 cas de la maladie, 39 lésions viscérales réalisant un tableau de cachexie fébrile anémiant avec hépato-splénomégalie, suppuration pulmonaire, diarrhée profuse. Ce dernier tableau n'a été rencontré que dans 7 cas

sur 28 observations d'histoplasmose africaine à grandes formes. Cependant, les atteintes cutanées ne sont pas rares dans l'histoplasmose classique et dans la même revue statistique, PARSONS et ZARAFONNETIS [80] en relèvent 19. Ces lésions se présentent sous forme d'ulcérations, éruptions papuleuses, purpura, pétéchies et bulles ; elles sont souvent des épiphénomènes dans un tableau d'histoplasmose généralisée. Aucun cas cutané ne reste primitif ou isolé.

De plus, alors que l'atteinte pulmonaire est monnaie courante en ce qui concerne l'histoplasmose américaine, puisque HOGSON [56] trouve 65 histoplasmoses pulmonaires sur un total de 138 cas étudiés, cette localisation est une rareté dans le domaine de l'histoplasmose africaine à grandes formes ; une seule atteinte pulmonaire a été signalée sur les 28 cas. De même, au cours des enquêtes épidémiologiques effectuées, le syndrome radiologique cicatriciel de CHRISTIE et PETERSON [15] des formes inapparentes de la maladie n'a été rencontré que quelques rares fois : car si H. REVIL et P. MEXU [83] au Cameroun trouvent 12 porteurs de calcifications pulmonaires sur 14 sujets sensibles à l'histoplasmine et MERVEILLE [74] 7 sur 30 en A.E.F., nous n'avons pour notre part rencontré aucune cicatrice pulmonaire sur 14 réacteurs à l'histoplasmine ; BAYLET ne trouve aucun sujet porteur de calcifications pulmonaires sur 61 I.D.R. positives.

Enfin, un autre trait clinique fréquent de l'histoplasmose africaine à grandes formes est sa localisation ostéoarticulaire : 9 cas sur 28.

Ces atteintes simulent des tumeurs blanches ou des ostéomyélites et ont une tendance à rester très localisées.

Cette absence de tendance à la généralisation confère à l'histoplasmose africaine à grandes formes un caractère de relative bénignité.

2°) Arguments anatomo-pathologiques.

La symptomatologie clinique de nos observations se double d'une uniformité des lésions anatomo-pathologiques qui conduit à elle seule au diagnostic positif de la maladie.

Le granulome inflammatoire de l'histoplasmose africaine comporte une prolifération d'histiocytes et de cellules géantes

multinucléées ; le pourcentage de ces deux types d'éléments varie d'un cas à l'autre et avec les organes prélevés dans un même cas.

Il n'en est pas de même de l'histoplasmose classique où la réaction la plus courante est du type histiocytaire pur. Cependant, certains auteurs comme CURTISS-GREKIN [22], KIRSCH [62], REDAELLI-CIFERRI [81] ont signalé des granulomes pseudo-tuberculeux comportant fréquemment des cellules géantes dans l'histoplasmose à petites formes. Ce dernier auteur a même noté des foyers de caséification pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes ; ces images s'observent également dans notre observation 1 où la pullulation des levures aboutit à une nécrose acidophile totale du tissu de granulation et à la constitution d'une masse pseudo-caséeuse où seules sont reconnaissables les silhouettes des histoplasmes.

Cependant d'une façon générale, la réaction à cellules de type Langhans constante ici, reste une rareté dans l'histoplasmose classique.

Mais la différence la plus notable sur le plan anatomo-pathologique se trouve dans la morphologie des parasites dans les lésions. Dans sept des huit observations les dimensions du parasite variait de 8 à 15 μ . Une seule fois, les levures mesuraient de 4 à 7 μ . Comment interpréter ce fait ?

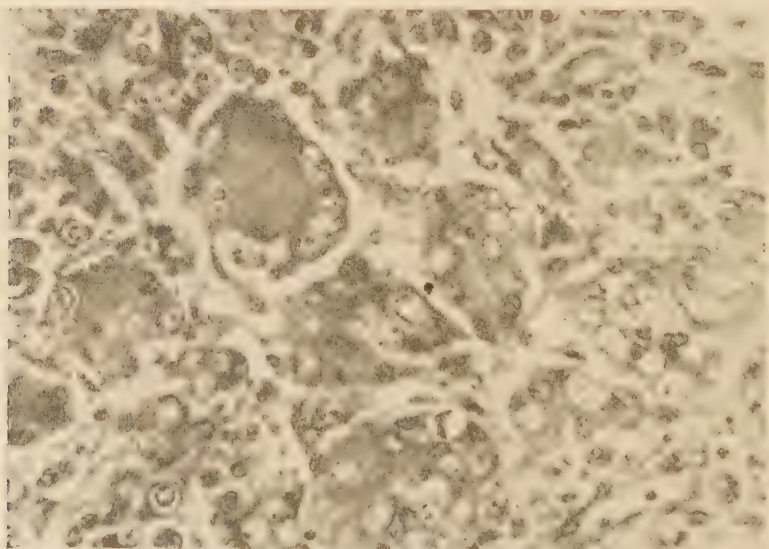
a) ou bien il s'agit d'un défaut de fixation de la pièce de biopsie ;

b) ou bien enfin, c'est une phase de transition entre la petite et la grande levure du parasite africain, comme cela s'observe dans la maladie expérimentale. Il s'agirait alors d'une ulcération surinfectée en Afrique par un histoplasme local. Cette observation mise à part, les parasites des sept autres cas étaient de grande taille. Si donc dans les prélèvements d'histoplasmose africaine on ne rencontre pas de levures de moins de 4 μ , dans l'histoplasmose américaine les levures ont de 1 à 5 μ de diamètre, mais peuvent exceptionnellement dépasser ces dimensions.

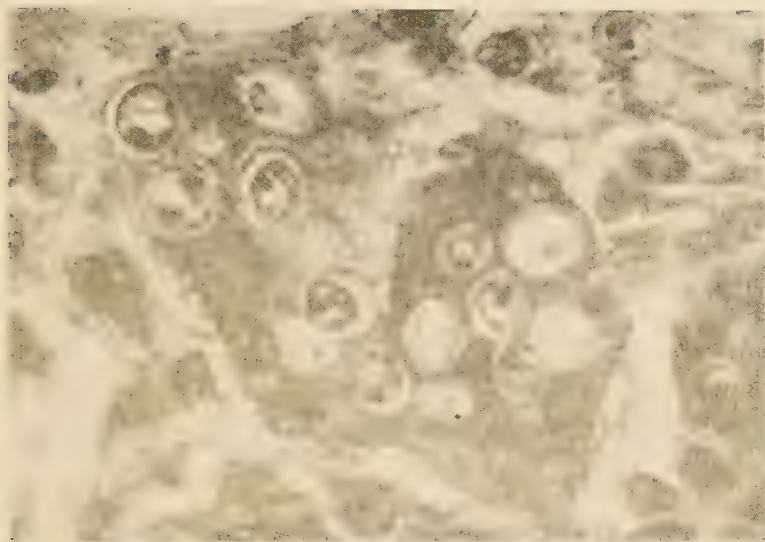
C'est ainsi que R. M. CRUMRINE et S. P. KESSEL [21] en 1931 ont pu observer de grandes levures extra-cellulaires dans la rate d'un homme de 42 ans décédé d'une histoplasmose américaine. SCHWARZ [85] en 1953 signale également de grandes formes de levures identiques à celles de nos observations dans

les surrénales d'un sujet mort d'une infection à *Histoplasma capsulatum*, grandes formes qui ont été considérées par certains mycologistes pour des *Blastomyces* ou des *Candida albicans*. La même année, L. A. WEED [97] constate des faits identiques, puis SCHWARZ [86] de nouveau en 1955; BINFORD [7] également en 1955 détecte de grandes levures dans les surrénales et les valvules cardiaques de sujets décédés d'une histoplasmosse classique; mais BINFORD ajoute que ces formes géantes sont extra-cellulaires et généralement situées dans les lésions nécrotiques. De plus, elles sont caractérisées par la présence d'une membrane ou lamelle recouvrant une levure bourgeonnante centrale leur donnant un aspect en oignon. De toute façon, s'il existe un polymorphisme possible mais rare du germe dans l'histoplasmosse américaine, le parasite de l'histoplasmosse africaine reste pratiquement monomorphe. Toute notion de taille écartée, il n'y a guère de différence entre les histoplasmes américains et africains.

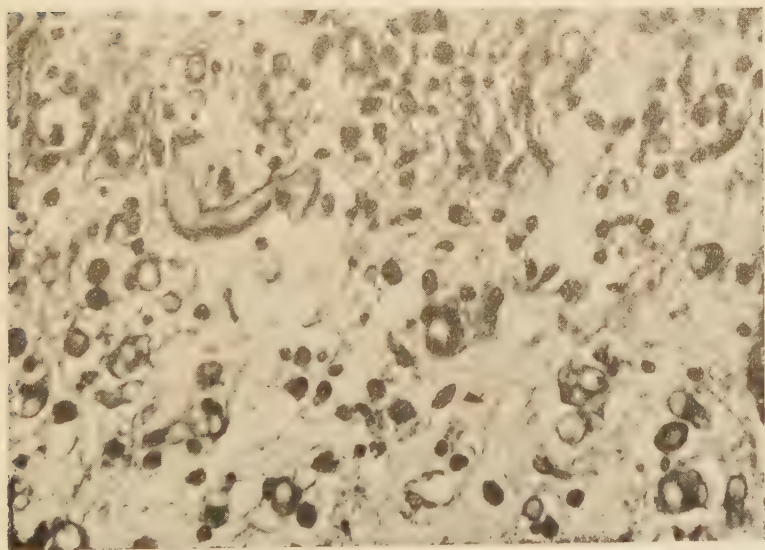
En somme, *l'histoplasmosse classique détermine des réactions de type histiocytaire où les levures intra-cellulaires ont de 1 à 5 μ de diamètre, alors que les lésions de l'histoplasmosse africaine sont des granulomes surtout à cellules géantes où les parasites ont de 8 à 15 μ de diamètre.*



V) Coupe histologique de la tumeur du maxillaire de l'observation 8 : La réaction est en majeure partie de type granulome à corps étrangers. Les plasmodes sont truffés de corps léviriformes de 10 μ de diamètre moyen. Hotchkiss - Mac Manus. Picroponceau. Fort grossissement.



W. Même coupe histologique, même coloration. L'immersion permet d'apprécier le détail de structure des parasites.



X) Ce prélèvement sur un autre point de la même pièce montre une réaction inflammatoire différente de celle des microphotographies V et W : elle est strictement histiocyttaire avec des levures dont la plupart sont optiquement vides. La réaction histiocyttaire n'est donc pas spécifique de l'histoplasme à petites formes. Coloration Hotchkiss - Mac Manus. Picroponceau. Fort grossissement.

3) Arguments tirés des caractères cultureux.

La phase mycélienne des cultures des histoplasmes de nos observations permet de retrouver des caractères commune avec l'*histoplasma capsulatum* : mycélium cloisonné, microspores, macrospores lisses, macrospores ou *chlamydospores tuberculés* considérés comme caractéristiques de l'espèce. Mais alors que la plupart des souches d'H. C. se développent rapidement, sont intensément pigmentées, produisent de nombreuses macrospores tuberculées caractéristiques de l'espèce, la majorité des souches africaines se développent plus lentement, sont moins pigmentées et produisent beaucoup de microspores et peu de chlamydospores tuberculées ; il est à noter que ces dernières sont ovales et quelquefois rondes dans les cultures de champignons africains comme dans celles de H. C., bien que les formes rondes soient en plus grand nombre chez les champignons africains. Mais les caractères secondaires différentiels : développement lent, pauvreté en pigments, en chlamydospores tuberculées ne sont pas l'apanage des histoplasmes africains. C. W. EMMONS [42] avait signalé ces caractères chez certains parasites isolés d'histioplasmoses américaines, particulièrement celles provenant de GEORGIE.

La phase levure a été obtenue sur le milieu à l'œuf de KURUNG à partir des 4 souches isolées dans la série de 8 cas ici rapportés. Dans ces 4 souches, s'observait une majorité de petites formes de levures et quelques grandes formes. Ces grandes formes s'observaient également dans les souches d'H. C. De MONBREUN [25] qui cultiva le premier H. C. à partir du sang d'un malade, en fit une étude qui selon le mot de LANGERON « n'a guère laissé à ses successeurs que le souci d'en terminer la systématique », fut le premier à signaler la présence de grandes levures dans les cultures du champignon. Il semble que ce fait n'ait pas été signalé à nouveau par les successeurs de DE MONBREUN.

DE VRIES [28], en 1954, a également observé des grandes formes à côté de petites formes dans une souche américaine. Plus récemment, en 1955, DROUET et SCHWARZ [31] étudiant 13 souches de parasites américains ont montré que certaines levures de ces souches se dissocient également en grandes et petites formes. Le pourcentage relatif de chacune de ces formes est très variable. En effet, 3 des 13 souches comportaient des

grandes levures identiques à celles des souches africaines, 2 n'en renfermaient qu'une faible proportion, 6 en étaient presque dépourvues et 2 totalement. Il semble donc que les souches africaines se dissocient en petites formes et en grandes formes comme les souches d'H. C. avec peut-être une fréquence et un pourcentage de grandes formes plus élevés.

En somme comme le montre le tableau ci-dessous emprunté aux auteurs, les seules différences concernent la lenteur relative de développement, le peu de pigmentation et surtout le nombre peu élevé des chlamydospores tuberculées. A ces différences, certains auteurs comme A. MONTEMARTINI et O. CIFERRI [76] ont ajouté le fait que les besoins en acides aminés des souches africaines étaient plus grands que ceux d'*Histoplasma capsulatum*, constatation qui ne saurait servir à la création d'une nouvelle espèce.

Origine	Nombre de souches étudiées	Phase mycélienne		Phase Levure	
				8 ○ 4 - 6 μ	8 ○ 8 - 16 μ
Américain	9	+++	+++	+++	+
	3	++	+++	+++	+
	2	+	++	+++	++
Africaine Gr. formes	1	++ → +	++	+++	+
	1	++ → +	++	+++	+
	1	++ → +	++	++	++
	2	+	++	++	+
	1	+	○	○	○
<i>H. Farciminosum</i>		○	+++	++ →	++ →

TABLEAU I

Caractères cultureux de diverses souches d'histoplasmes d'après DROUHET-SCHWARZ et MARIAT-SEGRÉTAÏN.

4°) Arguments tirés de l'étude de la maladie expérimentale.

CATANEI [12] qui a fait le premier l'étude mycologique de l'histoplasmose à grandes formes, écrit : « la virulence de cette souche, dans les conditions expérimentales sur le cobaye et la souris blanche, caractérisée par son peu de tendance à la généralisation, correspond à celle qui donnait un caractère local tout à fait spécial à l'histoplasmose humaine dont elle est issue ». L'étude de la maladie expérimentale des souches d'histoplasmes d'origine africaine permet de constater deux ordres de faits.

a) Chez le hamster qui est l'animal le plus sensible à la mycose, comme l'ont montré E. DROUET et SEGRÉTAINE [32] en 1952, la majorité des souches d'origine américaine produisent une mortalité de 100 % en 6 à 8 semaines après l'inoculation, dans un tableau de péritonite, adénopathie mésentérique, hépato-splénomégalie avec micro-abcès et foyers de congestion pulmonaire.

Les histoplasmes isolés de l'observation 4 inoculés à 5 hamsters ont provoqué la mort de tous les animaux entre le 15^e et 25^e jours. Une 2^e expérience avec 9 animaux montre que 2 sont encore vivants, l'un après 3 mois $\frac{1}{2}$, l'autre après 5 mois. Avec la souche isolée de l'observation 1, aucun des 12 animaux inoculés n'était vivant après le 19^e jour. Dans tous les cas, les animaux morts présentaient des lésions semblables à celles observées avec les souches américaines. Si ces 2 expériences ne nous permettent pas de tirer une conclusion valable, la comparaison avec les résultats obtenus par d'autres auteurs nous permet de dire que si la virulence des souches africaines est très variable, dans l'ensemble, ces souches sont moins virulentes que les souches d'H. C. En effet, en dehors de la survie de hamsters inoculés avec la souche isolée de l'observation 4 après 3 et 5 mois, une souche d'histoplasma s'est montré non létale pour les mêmes animaux, même après l'inoculation de 168 millions de petites levures et 350.000 de grandes levures dans une expérience de DROUET et SCHWARZ [35]. Il en est de même des souches isolées d'une histoplasmose de singes africains [20].

b) Le deuxième groupe de faits particuliers aux souches africaines est l'évolution de la maladie en deux périodes.

Chez l'animal inoculé, en effet, on obtient dans le premier mois une histoplasmosé généralisée à petites formes, à réaction histiocytaire tout comme dans une histoplasmosé classique.

Dans les mois qui vont suivre, on observe une infection expérimentale à grandes formes et à réaction plasmodiale, ces grandes formes sont identiques à celles des lésions humaines. Ce phénomène a été caractéristique avec la souche de l'observation 1.

Ce fait n'a pas été constaté dans les infections expérimentales avec *Histoplasma capsulatum*. S'il est vrai en effet qu'on trouve de grandes formes chez les hamsters inoculés avec des souches américaines, comme l'ont signalé DROUHET et SCHWARZ [31] en 1955, ces formes diffèrent, car elles sont pour la plupart rondes, rarement ovales et donnent les images en oignons décrites plus haut.

Le tableau ci-dessous résume les arguments tirés de l'étude de la maladie expérimentale ; il ressort que les seules différences entre H. C. et histoplasmes africains portent sur des caractères d'importance secondaire.

Origine	Nombre de souches étudiées	Infection spontanée		Infection expérimentale			
		8° 3-4µ	08 8-16µ	8° 0	08	8° 0	08
Américaine	9	+++	0	+++	±	++	0
	3	+++	0	++	++	++	0
	2	+++	0	+++	++	++	0
Africaine P. formes Gr. formes Singes	1	++	0	++	+	++	0
	1	++	0	++	++	++	0
	1	0	+	++	++	++	0
	2	0	+	++	+		
	1	0	++	0	± F	0	±
<i>H. Farciminosum</i>		+		±	0	±	0

TABLEAU II

Caractères morphologiques in-vivo de diverses souches d'histoplasmes
d'après DROUHET-SCHWARZ, MARIAT-SEGRÉTAÏN.

5°) Arguments immuno-hématologiques.

L'aspect immuno-hématologique de l'histoplasmose à grandes formes a été peu étudié.

Les examens de sang pratiqués uniquement dans l'observation 1 montraient une anémie comme dans une histoplasmose classique. La formule blanche était normale. Cela ne doit pas nous étonner et ne saurait d'ailleurs constituer une différence entre les deux maladies. On sait, en effet, que la leucopénie habituelle dans les maladies du système réticulo-histiocytaire n'est pas constante dans l'histoplasmose. La formule blanche peut être normale comme ici ou même témoigner d'une polynucléose. Dans l'observation de DODD et TEMKINS [30] de 1934 à partir de laquelle DE MONBREUN fit la culture du germe, on notait une leucocytose à 17.700 globules blancs.

Sur le plan sérologique, l'inversion du rapport albumine-globuline est de constatation courante dans l'histoplasmose. D'ailleurs, ce rapport n'a pas grande signification en Afrique, étant donné sa perturbation fréquente chez les africains même normaux. De plus, lorsqu'il est pratiqué chez un sujet atteint d'histoplasmose africaine, une intradermo-réaction avec une histoplasmine d'origine américaine, cette intradermo-réaction s'est révélée positive (obs. 1 et 5).

Sur 134 sujets non atteints d'une histoplasmose-maladie, nous avons pratiqué le même jour 3 I.D.R. : une avec une histoplasmine d'origine américaine et deux avec l'histoplasmine d'origine africaine, provenant des souches des observations 1 et 4. Les résultats des 14 réactions positives ou douteuses consignés dans le tableau ci-dessous ne nous permettent pas de tirer une conclusion en faveur d'une différence antigénique.

TABLEAU III

Numéros	Histoplasmine 69 (Américaine)	Histoplasmine 828 (Africaine)	Histoplasmine 936 (Africaine)
1	2	6	7
2	6	5	6
3	0	5	3
4	0	7	3
5	0	6	2
6	0	0	6
7	5	2	6
8	5	0	5
9	0	2	5
10	0	0	6
11	4	4	5
12	5	2	5
13	0	5	6
14	0	3	5

(Les chiffres représentent le diamètre des indurations en mm)

Dans l'ensemble, cependant, on note une faible positivité avec l'histoplasmine 69 d'origine américaine. Cette différence, si elle existe en fait, serait en faveur des conclusions de J. COUDERT et M. COLY [19]. Ces auteurs en 1956, employant le test d'agglutination au collodion arrivent à la conclusion qu'à côté d'un antigène commun aux deux parasites, existerait un autre antigène particulier au champignon africain. Mais ces considérations, avant d'être prises pour des faits acquis, doivent attendre une confirmation ultérieure.

L'ensemble de ces données cliniques, anatomo-pathologiques et biologiques autorise-t-il à envisager l'existence de deux espèces différentes d'histoplasmes ? N'est-on pas en droit de concevoir que les différences cliniques et anatomo-pathologiques proviennent d'une moindre virulence des souches africaines ?

La clinique nous permet de dire que si l'histoplasmosé américaine se généralise et évolue souvent d'une façon aiguë,

l'histoplasmose africaine reste volontiers localisée et revêt l'allure de lésions chroniques bénignes dans la majorité des cas. Ce fait ne saurait être un argument pour la création d'une espèce nouvelle ; il y a de nombreux exemples où une même maladie présente des symptômes et une évolution différents suivant le pays : la scarlatine en Angleterre est de loin plus grave qu'en France ; la tuberculose chez l'africain se généralise plus souvent et prend une allure de phtisie galopante.

L'anatomie pathologique nous montre que les histoplasmes africains produisent une réaction différente et que les levures sont de taille plus grande. En ce qui concerne l'aspect du granulome de l'histoplasmose africaine, la réaction plasmodiale est ultérieure à une réaction histiocytaire ; elle est due à la chronicité des lésions, peut-être du fait de la moindre virulence du germe. On sait, en effet, que lors d'une agression de l'organisme par un germe qui stimule électivement les éléments du système réticulo-histiocytaire, l'apparition de cellules géantes succède dans le temps à la réaction histiocytaire et ne se produit qu'avec le développement des phénomènes allergiques. C'est ainsi que la lèpre lépromateuse détermine une réaction histiocytaire, alors que la lèpre tuberculoïde comporte des cellules géantes.

Quant à la taille du germe, la chronicité de l'affection permettrait-elle au parasite africain de se développer et d'acquérir une taille supérieure à celle du parasite américain ? Mais alors on devrait rencontrer de petites formes à côté des grandes. S'agit-il tout simplement d'une nouvelle forme parasitaire d'H. C. ? Le fait n'est pas impossible, car on connaît bien le polymorphisme des champignons à cette phase. F. MARIAT et E. DROUHET [70] ont décrit en 1954, cinq formes parasitaires de *Sporotrichum Schenckii* chez le hamster doré : la forme classique en navette, une forme ovoïde renflée, une forme ronde à parois minces, une forme ronde à parois épaisses et une forme astéroïde.

De leur côté, les caractères biologiques (culture, pouvoir pathogène expérimental, immunologie) ne montrent pas de différences évidentes entre champignons africain et américain.

Or, on sait que pour classer un germe, on s'adresse à ses caractères biologiques. Aussi, dans l'état actuel des choses, il

paraît plus indiqué de considérer l'histoplasme africain comme une variété de *Histoplasma capsulatum*, plutôt que comme une espèce nouvelle, quitte à revoir ce point de vue si de nouveaux arguments sont avancés pour scinder ces deux types de levures en espèces différentes.

CHAPITRE VII

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HISTOPLASMOSE EN AFRIQUE

Les considérations épidémiologiques qui vont suivre restent fragmentaires et feront état de faits déjà connus et de notions apportées par des enquêtes récentes pratiqués en Afrique Occidentale Française.

Trois aspects de la question seront successivement étudiés :

- 1°) l'importance de l'infestation histoplasmique de diverses régions de l'Afrique Noire ;
- 2°) le problème du réservoir de virus ;
- 3°) le mode de contagion de la maladie.

I. — L'index histoplasmique en Afrique : les enquêtes épidémiologiques.

A) LES MÉTHODES. — L'index histoplasmique d'une région est généralement déterminé par l'intradermo-réaction à l'*histoplasmine*.

C'est en 1941 que ZARAFONETIS, LINDBERG [99] d'une part, VANPERNIS, BENSON, HOLINGER [96] d'autre part, à partir de cultures d'*Histoplasma capsulatum*, obtinrent presque simultanément un antigène permettant des tests cutanés. Ils démontraient la sensibilité cutanée à l'histoplasmine des animaux et des hommes touchés par la maladie et considèrent la réaction comme spécifique.

L'histoplasmine est obtenue à partir d'une culture mycélienne d'*Histoplasma capsulatum* sur le milieu de SMITH.

A la firme LILY, la culture est submergée et filtrée sur bougie de KERKELD lorsqu'elle est âgée de 2 à 3 mois. Elle est ensuite stabilisée par une solution au 1/10.000^e d'éthylmercurothiosalicylate de Na.

Le produit est conservé au froid et utilisé en dilution au

1/100^e ou au 1/1.000^e dont on injecte 1/10 cm³ dans le derme. La réaction lue après 48 heures est considérée comme positive lorsque la papule dépasse 5 mm de diamètre.

Pour la plupart des auteurs, dans l'histoplasmosse classique la sensibilité cutanée apparaît de 2 à 3 semaines après le début de l'infection. Elle dure en principe des années après la guérison, mais peut disparaître simultanément avec la maladie.

Dans les formes graves de la maladie, la réaction reste souvent négative. Cette anergie serait comme dans beaucoup d'affections due à une absence de production d'anticorps par un organisme sidéré par l'agression parasitaire.

Par ailleurs, on a signalé des I.D.R. positives chez des sujets sains et indemnes de toute atteinte histoplasmique, même antérieure.

Enfin, la sensibilité cutanée peut être différente chez un même individu suivant les souches qui ont donné lieu à la préparation de l'antigène.

Mais ce sont surtout les réactions croisées avec d'autres mycoses qui soulèvent des controverses sur la spécificité du test.

En effet, de nombreux travaux ont montré que les animaux inoculés avec des champignons antigéniquement voisins sont réactifs à l'histoplasmine. C'est ainsi qu'on a noté des faits pareils avec la blastomycine, la coccidioïdine, l'haplosporangine, la tuberculine. Disons quelques mots de cet aspect de la question.

a) *Réaction croisée avec la coccidioïdine.*

FURCOLOW et NELSON [50] découvrent, chez un grand nombre de sujets sensibles à l'histoplasmine quelques réacteurs à la coccidioïdine, surtout lorsque celle-ci est concentrée au 1/100^e.

C. H. E. SMITH, M. T. SAITO [89] étudiant ces tests d'immunité croisée sur 286 sujets arrivent aux résultats consignés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU IV

Réactions à la coccidioïdine	Nb	%	Réaction à l'histoplasmine en %			
			0	+	++	+++
+	33	12	27	73	0	0
++	86	30	6	15	79	0
+++	143	50	3	59	38	0
++++	34	8	0	38	54	8

On voit que certains sujets présentent une sensibilité à la fois aux deux antigènes, mais les auteurs ont constaté que les tests positifs à la coccidioïdine des sujets infectés par H. C. étaient toujours moins importants. Inversement, les tests de fixation du complément pour l'histoplasmose ont été positifs chez des sujets atteints de granulome coccidien.

b) *Réaction croisée avec la blastomycine.*

HOWELL a montré que des cobayes infectés par *Blastomyces dermatidis* réagissaient à l'histoplasmine et inversement. Mais comme dans la coccidioïdose le pourcentage des sensibilités croisées est faible et ne peut entrer en ligne de compte que lorsque l'antigène est concentré. Pour PALMER, les réactions croisées seraient plus faibles que celles dues à H. C.

c) *Réaction croisée avec l'haplosporangine.*

Les sujets atteints d'une histoplasmose peuvent réagir à un antigène de l'haplosporangium.

d) *Réaction croisée avec la tuberculine.*

De nombreux travaux signalent l'existence d'une sensibilité croisée entre la tuberculine et l'histoplasmine. Cependant, BEADENKOFF et LOOSLI [9] montrant que des étudiants chinois réagissaient à un taux de 100 % à la tuberculine et à un taux négligeable pour l'histoplasmine, alors que le phénomène inverse s'observe chez les étudiants illinois, considèrent les deux tests comme indépendants et spécifiques. CATTLE et FURCLOW [13] attribuent à l'histoplasmine la même valeur qu'à la tuberculine dans le diagnostic de la maladie.

Enfin, comme l'ont montré A. MOCHI et P. Q. EDWARDS [75], chez des sujets danois, on peut avoir de faux résultats du fait de souillures dans la verrerie.

En somme, si comme dit EMMONS, le « diagnostic positif de l'histoplasmose par le test cutané à l'histoplasmine n'est nullement justifié », dans le domaine de l'épidémiologie, le test reste le meilleur moyen de dépistage à grande échelle, lorsqu'on essaie de limiter au maximum les réactions croisées et les contaminations par la verrerie.

En Afrique Noire, le problème de la spécificité du test semble beaucoup plus simple. La plupart des autres champignons qui donnent des réactions croisées avec l'histoplasmine sont absents. La seule question qui semble avoir de la valeur est de savoir si les sujets atteints d'une histoplasmose à grandes formes réagissent à l'antigène américain et vice versa. Avec l'histoplasmine préparée à l'I. P. de Paris par le Dr DROUHET à partir des souches africaines, nous n'avons pratiquement pas trouvé de différence appréciable entre les antigènes américain et africain. Si nous avons noté, en effet, un nombre de réacteurs inférieurs pour l'antigène américain, les antigènes isolés des souches africaines n'ont pas un comportement identique. De plus, des sujets atteints d'histoplasmose à grandes formes réagissent à l'antigène d'origine américaine (obs. 1).

Cette mise au point étant faite, quels sont les résultats des enquêtes effectuées en Afrique Noire, et quelles conclusions peut-on en tirer ?

B) Résultats des enquêtes épidémiologiques.

Ils concernent ceux qui ont été obtenus dans les régions où ont été décelés des cas d'histoplasmose, plus particulièrement l'histoplasmose à grandes formes.

AU CONGO BELGE.

1°) J. DEVRIESSE [29] en 1953 pratique une enquête dans le Tshela au Mayumbe où le premier cas congolais fut observé. L'enquête porte sur 74 sujets, 10,8 % de réactions positives avaient été notées.

2°) H. CLAESSENS et F. HAVEN [17] dans le Masi Maninba au Kwango trouve 17,8 % de réacteurs lors d'une enquête en 1954.

3°) TENRET [92] en 1956 fit une enquête importante au Ruanda Urindi. Celle-ci porte sur 5.949 sujets répartis dans 4 provinces. Il trouve 1,75 % à Kibumbu, 4,94 % à Mukondo et Rhushashi, 21,52 % à Rutonga.

4°) C. LUCASSE [66] à Coquilhatville, dans l'Equateur, trouve 10,1 %.

EN AFRIQUE DU SUD.

H. C. LURIE [67], en 1949, sur 140 sujets, trouve 12 % réacteurs.

AU KENYA.

STOTT, en 1941, trouve 8,5 % de sujets sensibles.

EN A. E. F.

P. MERVILLE, G. AUDEBAUD et J. CECCALDI [74] font la première enquête à Brazzaville. Elle porte sur 352 personnes : 30 réactions furent considérées comme positives, soit 8,5 %. Au point de vue répartition, on note :

- 106 originaires du Tchad dont 13 +, soit 7,8 %.
- 171 originaires du Moyen Congo dont 17 +, soit 9,9 %.
- 3 originaires de l'Oubangui-Chari dont 0 +.
- 12 originaires du Gabon dont 0 %.

Sur 30 réactions positives, 7, soit 23 %, portaient des calcifications pulmonaires dont 3 avec une cuti + et 4 avec une cuti —.

EN A. O. F.

Peu d'enquêtes ont été faites jusqu'à présent, malgré le nombre relativement élevé d'histoplasmose-maladies rencontrées.

1°) CHARPENTIER, LINDREC et KLEFSTAD, SILLONVILLE ont effectué une enquête à l'occasion de l'histoplasmose de notre observation 6 à Niamey.

4 réactions positives et une douteuse furent notées sur un total de 70 sujets testés.

2°) Enquête BAYLET, HUBERT, C. QUENUM. — Cette enquête a été faite à Dakar en milieu militaire. Elle porte sur 678 africains adultes, tous des soldats, originaires des différents territoires de la Fédération : 200 étaient à Dakar depuis plusieurs années, 478 venaient d'y arriver après leur incorporation.

Nous avons pratiqué sur ces sujets une I.D.R. avec l'histoplasmine au 1/100^e préparée à l'Institut Pasteur de Paris et une I.D.R. à 20 unités de tuberculine. Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'enquête.

TABLEAU V

Nombre de sujets testés	Histoplasmine +		Tuberculine	
	Nombre	%	Nombre	%
678	61	9	318	47

Nous obtenons globalement 9 % de sujets sensibles à l'histoplasmine. Ce résultat est superposable à ceux obtenus par les auteurs belges au Congo. Une trentaine des sujets sensibles radiographiés n'ont présenté aucune calcification pulmonaire ou splénique, aucun infiltrat.

La sensibilité est-elle uniformément répartie en A. O. F. ? Le tableau ci-dessous rapporte les résultats par territoires.

TABLEAU VI

Territoires	Nombre de sujets testés	Histoplasmine +		Tuberculine	
		Nombre	%	Nombre	%
Haute-Volta	234	26	11	81	34
Soudan	228	10	4,3	116	50
Sénégal	66	1	1,5	37	56
Guinée	99	15	15	49	49
Côte d'Ivoire ...	25	7	28	17	68
Dahomey	14	0		12	
Mauritanie	8	0		4	
Niger	4	2		2	
	678	61	9 %	318	47 %

On peut donc, d'après cette enquête, distinguer en A.O.F. :

1°) Des zones d'endémicité faible ou nulle : Sénégal, Mauritanie, Dahomey.

2°) Des zones d'endémicité moyenne : Soudan, Niger.

3°) Des zones d'endémicité forte : Guinée, Haute-Volta, Côte d'Ivoire.

En ce qui concerne ces dernières, l'enquête montre que certains points sont plus atteints que d'autres.

C'est la région forestière de la Guinée de l'Est qui présente le plus fort pourcentage de tests positifs (plus de 23 %). Il n'en reste pas moins vrai que certaines régions, comme les environs de Kindia, doivent retenir notre attention. Autour de Kindia, en effet, existent de nombreuses cavernes [55] à chauve-souris. Des cas d'histoplasmoses ayant été observés chez des cynocéphales [20] fréquentant assidûment ces cavernes, il n'est pas impossible que ces refuges constituent des gîtes du champignon comme cela a été observé en Afrique du Sud.

En effet, MURRAY [78] et ses collaborateurs ont décrit au Transvaal, une certaine maladie ressemblant à une pneumonie apparaissant chez des spéléogues après que ceux-ci aient visité des cavernes à chauve-souris. Les malades qui avaient leur I.D.R. à l'histoplasmine négative avant la visite, l'avaient positive quelque temps après. L'auteur a isolé *Histoplasma capsulatum* de l'air de ces cavernes et des animaux qui y vivent.

Les mêmes constatations ont été faites dans une caverne à chauve-souris des montagnes d'Urungwe en Rhodésie.

En Côte d'Ivoire, c'est la région moyenne qui paraît la plus atteinte.

Pour la Côte d'Ivoire et la Guinée, les villages les plus sensibles se situent dans une aire correspondant à la Dorsale Guinéenne ou Dorsale Loma-Man, région de hauteurs séparant le Niger et ses affluents au Nord des fleuves côtiers au Sud et à l'Ouest. Quelques foyers semblent cependant remonter le long du Niger.

Quant à la Haute-Volta, le pays Mossi paraît le plus atteint et il semble exister dans cette région un autre foyer, à moins que les sujets sensibles n'aient été contaminés en Côte d'Ivoire et en Guinée, lors des migrations saisonnières vers ces pays d'ouvriers agricoles employés dans les plantations.

Cette enquête qui nous permet d'avoir un bref aperçu sur l'index histoplasmique en A. O. F. n'est qu'un préliminaire à des recherches ultérieures sur l'épidémiologie de l'histoplasmoses dans la Fédération.

3°) Enquête C. QUENUM : Elle concerne uniquement le Sénégal. Plusieurs cas d'histoplasmoses ayant été observés à Dakar, on pouvait croire que la maladie était beaucoup plus fréquente au Sénégal que dans les autres régions de l'A. O. F. Nous avons pratiqué dans trois régions différentes de ce territoire, des I.D.R. avec l'histoplasmine au 1/100^e préparée par l'Institut Pasteur de Paris et des I.D.R. avec 20 unités de tuberculine IP 48 préparée à l'Institut Pasteur de Dakar. Les centres testés ont été Dakar, Le Sine Saloum, la Casamance. L'enquête porte sur 914 sujets. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

TABLEAU VII

I. — DAKAR					
Population testée	Nombre	Histoplasmine +		Tuberculine +	
		Nombre	%	Nombre	%
— Malades hospitalisés 12 à 84 ans	137	8 + et 4 douteux	5,8	62	45,2
— Ecoliers 6 à 11 ans. (Ecole publique de Soumboudioune)	276	0	0	107	41
II. — RÉGION DE SINE SALOUM — VILLAGE DE NIAKHAN					
— Ecoliers de 6 à 19 ans	116	0	0	48	41,3
— Population du vil- lage, 1 à 68 ans ..	98	0	0	27	27,5
III. — RÉGION DE LA CASAMANCE *					
a) VILLE DE ZIGUINCHOR					
— Ecoliers 6 à 17 ans.	80	0	0	31	38,7
— Population de la ville	133	2	1,5	61	45,8
b) VILLAGE DE BIGNONA					
— Population du vil- lage	74	1 + et 1 douteux	1,3	23	30,6
<i>Total des sujets testés.</i>	<i>914</i>	<i>11</i>	<i>1,2</i>	<i>369</i>	<i>40,3</i>

* Nos remerciements vont à M. LEDOUX, Directeur des Laboratoires Squibb, qui a eu l'amabilité de nous accorder une subvention pour notre enquête en Casamance.

Nous obtenons donc pour 914 sujets testés 11 réactions positives et 5 réactions douteuses. L'index histoplasmique au Sénégal est donc faible, 1,2 % seulement des personnes étant sensibles à l'histoplasmine. Le pourcentage relativement fort obtenu dans le service hospitalier de Dakar est dû au fait que :

1°) Nous avons pratiqué sur chaque sujet 3 I.D.R. avec 3 histoplasmines différentes, deux préparées à partir des souches africaines, une de provenance américaine, ceci dans le but de rechercher une variation de la sensibilité avec l'origine de l'histoplasmine.

2°) Certains malades testés provenaient d'autres territoires et c'est ainsi que nous avons obtenu 2 tests positifs chez des guinéens venus à Dakar pour se faire soigner.

Nous avons pu pratiquer une radiographie pulmonaire et splénique à 8 de nos sujets réactifs à l'histoplasmine. Aucun d'entre eux n'était porteur de calcification ou d'image d'infiltration.

Cette enquête montre qu'au Sénégal où l'on a observé cependant des cas autochtones d'histoplasmoses, l'index histoplasmique est inférieur à 2 %. Ceci permet de penser que dans les régions où l'index est supérieur à 10 % comme la Guinée, la Haute-Volta et la Côte d'Ivoire, la maladie doit être beaucoup plus fréquente.

Conclusion.

— 8 à 10 % en moyenne de sujets réagissant au test cutané réagissent à l'histoplasmine ;

— en A.O.F. - A.E.F., Cameroun et Congo Belge, le nombre réduit des enquêtes n'a pas permis de délimiter une zone particulièrement infectée, sauf certaines contrées du Congo Belge ;

— cependant en A.O.F., il semble que la Côte d'Ivoire, la Haute-Volta et surtout la Guinée soient plus particulièrement atteintes par la maladie.

II. — Le problème du réservoir de virus.

Le problème du réservoir de virus, sans être élucidé, a fait l'objet de recherches encourageantes dans le domaine de l'histoplasmoses américaine.

Au contraire, dans celui de l'histoplasmose africaine, il reste plein d'inconnues.

1°) LES ANIMAUX CONSIDÉRÉS COMME RÉSERVOIR DE VIRUS.

DE MONBREUN [26] a découvert en 1939 le premier cas d'histoplasmose animale spontanée chez le chien. Chez cet animal, les mêmes lésions aiguës, subaiguës, pulmonaires latentes peuvent être observées, comme l'ont signalé EMMONS [43] puis ROBINSON [84].

L'histoplasmose a été décrite à l'état naturel chez *Rattus Norvegicus*, *Spigale putorius*, *Mus-Musculus* par EMMONS, BELL, OLSON [45] ; EMMONS, ASHBURN [44] ; EMMONS, MORLAN, HILL [47] ; MENGES et KINTNER [73] l'ont décrite chez *Rattus-Rattus*.

En 1947, EMMONS [43] et ses collaborateurs, à l'occasion de 4 cas d'histoplasmoses humaines et 3 histoplasmoses canines en Virginie, capturent 1.670 rongeurs. Une souris et 10 rats se trouvaient infectés par *Histoplasma capsulatum*.

Les mêmes auteurs en nourrissant des tiques du genre *Dermacentra Variabilis* sur un chien infecté, obtiennent des cultures du champignon à partir du broyat des insectes, mais des chiens sains placés à côté des animaux malades n'ont pu être contaminés, ce qui semble exclure le rôle des tiques dans la transmission de la maladie.

On a observé également l'histoplasmose chez plusieurs animaux domestiques tels que la vache, le poulain, le furet.

Enfin, dans les régions d'endémie, les animaux domestiques présentent une sensibilité au test cutané à l'histoplasmine.

Dès lors, on a pensé que l'histoplasmose serait une maladie des animaux transmissible à l'homme.

Ceci reste vraie dans l'histoplasmose africaine en principe, puisque 3 cas d'histoplasmose spontanée de singes africains provenant de Kindia et en captivité à l'Institut Pasteur de Paris ont été rapportés par COURTOIS, MARIAT, SECRÉTAIN [20].

Cependant, rien n'empêche de penser que les hommes et les animaux s'infectent à une même source, celle-ci pouvant être le sol.

2°) RÔLE DU SOL DANS L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HISTOPLASMOSE.

Dans le centre Nord-Est des Etats-Unis (Missouri, Illinois, Indiana, Michigan, Tennessee, Kentucky, Ohio, Pensylvanie), l'infection humaine est parallèle à celle des animaux. Dans ces

mêmes régions, *Histoplasma capsulatum* est découvert dans la plupart des sols.

En 1949, EMMONS [41] réussit à isoler deux souches du champignon des échantillons de terre prélevés dans un sol où il a capturé des rats infectés. Il trouve en effet dans ces échantillons des chlamydospores échinulées, démontrant ainsi la présence d'H. C. sous sa forme mycélienne dans le sol. D'autres auteurs comme AJELLO [1] et ses collaborateurs, GORDON [51] et ses collaborateurs, respectivement en 1951 et 1952, ont abouti aux mêmes résultats.

Plus intéressante est l'étude faite par L. D. ZEIDBERG, L. AJELLO et R. H. WEBSTER [100]. Ces auteurs, en août 1953, ont étudié 100 échantillons de sol, provenant de WILLIAMSON Cuntry qui est une province du Tennessee particulièrement atteinte par l'histoplasmose.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous le résultat de leur enquête.

TABLEAU VIII

Echantillon du sol		Echantillons contenant H. C.	
Nombre		Nombre	%
— Total des échantillons	100	27	27,0 %
— Poulailers	39	18	46,2 %
— Basse-cour	15	3	20,0 %
— Autour de la maison	38	6	15,0 %
— Autres sols	8	0	0

On voit que 27 % des échantillons contiennent des histoplasmes, ce qui représente un pourcentage élevé.

Le deuxième ordre de fait est la grande richesse en H. C. des sols fréquentés par les volatiles. Par ailleurs, si ces sols riches en excréta de volatiles sont riches en histoplasmes, les oiseaux ne font pas de maladie apparente, mais présentent toutefois une sensibilité à l'I.D.R. à l'histoplasmine.

ZEIDBERG et ses collaborateurs, faisant une analyse physico-chimique d'échantillons de sol, aboutissent aux résultats ci-dessous.

Les valeurs de NO_3 , P_2 , K_2O , MgO , CaO sont exprimées en livres par arpent de terre.

TABLEAU IX

Preuve	Valeur moyenne	Tous les sols		Poulaillers		Autres sols	
		Posit.	Nég.	Posit.	Nég.	Posit.	Nég.
PH		6,2	6,6	6,2	6,6	6,0	6,5
N O ₃	15-30	59,3	51,9	59,3	58,9	59,2	46,6
P 205	100-110	446,0	461,3	432,0	467,7	500,0	456
K ₂ O	150-210	539,1	548,8	562,5	614,0	461,2	455,9
Ca O	400-1000	2937,9	2881,7	3930,0	2896,8	2966,7	2870,0
Mg O	40-100	182,8	175,7	180,4	176,6	197,7	175,0
Perte d'Ignition	5-7	19,4	17,4	21,5	22,3	11,2	13,6
Humidité	20-30	36,1	34,0	38,9	40,1	31,3	32,2
Argile	15	15,3	19,0	15,4	19,3	15,3	18,9

Ces résultats montrent que les sols habités par les histoplasmes ont :

- 1°) une acidité relativement élevée par rapport aux autres ;
- 2°) une humidité considérable.

Les sols des poulaillers et des basses-cours remplissent justement ces conditions par leur haute teneur en matières organiques et surtout en acide urique.

La haute acidité des sols où l'on trouve H. C. suggère que le pH est un facteur important pour le développement du parasite. Or, en culture, H. C. est capable de se développer sur des pH très étalés. Dans les conditions naturelles, c'est-à-dire dans le sol, la pousse des histoplasmes en milieu à pH acide est peut-être le fait d'une inhibition de la croissance de micro-organismes qui entreraient en compétition avec le champignon à un pH élevé.

Enfin, plus récemment, C. C. CAMPBELL [10] à l'occasion de 4 histoplasmoses pulmonaires ayant décimé une famille près de Washington, a montré que le sol de la basse-cour était le plus riche en *Histoplasma capsulatum*, le germe ayant été isolé de plusieurs autres endroits.

La haute infestation des vallées des fleuves américains par le parasite pourrait s'expliquer par le rôle de l'humidité dans le développement du micro-organisme.

En Afrique, les problèmes devraient être identiques.

Au point de vue sol, presque rien n'a été fait. Un échantillon de terre analysé à l'occasion de l'observation 6 s'est révélé ne pas contenir des histoplasmes. D'autres recherches dans ce domaine sont en cours par le Dr DROUHET et nous-même.

Par ailleurs, 3 de nos 8 malades sont des bords du Niger (obs. 5 : Tombouctou ; obs. 6 : Yassanne ; obs. 2 : Siguiri) et il n'est pas exclu que les vallées des fleuves africains soient plus touchées par la maladie ; 3 autres malades révèlent des régions humides de forêt : Côte d'Ivoire, Casamance, Guinée. Enfin l'enquête du Dr BAYLET et coll. montre que le gros pourcentage de tests cutanés positifs s'observe parmi les recrues provenant de Haute-Volta, région riche en cours d'eau, de la Côte d'Ivoire, région humide de forêt.

III. — Contagion — Porte d'entrée du germe.

Aux U.S.A., il est démontré aujourd'hui que la pénétration des histoplasmes se fait par voie respiratoire ; la récente observation de J. T. GRAYSTON, C. C. LOOSLI et E. R. ALEXANDER [52] semble confirmer les faits expérimentaux. Un fermier et ses deux fils font une histoplasmose pulmonaire après avoir nettoyé un silo abandonné ; la radiographie montre des calcifications pulmonaires, les tests cutanés à l'histoplasmine sont fortement positifs et *Histoplasma capsulatum* est plusieurs fois isolé des crachats du père. Les enquêtes permettent d'isoler à plusieurs reprises, H. C. des échantillons de poussières recueillis du silo. Au total, 26 sur 106 échantillons contenaient des chlamydospores échinulées du parasite. Ces faits sont d'ailleurs en accord avec la symptomatologie pulmonaire fréquente dans l'histoplasmose classique. La spore inhalée se multiplierait à la faveur de l'humidité et de la chaleur et provoquerait la formation de granulomes pulmonaires. De ces granulomes, les lésions diffuseraient dans tout l'organisme, en particulier dans le système réticulo-histiocytaire par voie lymphatique ou sanguine.

Dans d'autres cas, cependant, il n'y a pas d'extension et le granulome pulmonaire se calcifie.

Mais d'autres voies de pénétration sont à considérer.

PARSONS et ZARAFONETIS [80], se basant sur la fréquence des lésions ulcérées du tube digestif (bouche, pharynx, estomac) dans la maladie, insistant sur le rôle possible d'une porte d'entrée digestive.

D'autres observations sont en faveur d'une voie de pénétration transmuqueuse. Dans un cas d'histoplasmose africaine observé par KERVAN et ARETAS [61], le malade porteur d'un abcès sous-malaire présentait une porte d'entrée possible : deux ans auparavant, il s'était blessé avec un morceau de bois dont il réservait pour se brosser les dents, et gardait de ce traumatisme une cicatrice étoilée et rétractile à un cm au-dessus du collet de la dernière molaire droite.

Par ailleurs, dans l'histoplasmose africaine à grands abcès périphériques, on peut évoquer une pénétration cutanée qui se retrouve dans de nombreuses mycoses locales (maduromycoses et actinomycoses). Cependant, aucun des malades ne se souvient avoir présenté un chancre d'inoculation. D'autre part, il faut signaler que jusqu'ici, aucun cas de contamination collective analogue à ceux observés aux Etats-Unis n'a été rapporté.

Enfin, pas plus que l'histoplasmose américaine, l'histoplasmose africaine ne paraît pas donner de contagion directe.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT DE L'HISTOPLASMOSE AFRICAINE

ET DE L'HISTOPLASMOSE EN GENERAL

C'est un fait bien connu que la thérapeutique antifongique est une thérapeutique décevante. Dans l'histoplasmose comme dans toutes les mycoses, aucun produit n'a donné les résultats espérés.

L'histoplasmose africaine à grandes formes, par ses lésions bien localisées dans la majorité des cas, se prête volontiers à une thérapeutique chirurgicale. On obtient par incision des poches d'abcès superficiels ou profonds, le curettage des lésions osseuses, des résultats appréciables tout au moins dans l'avenir immédiat. LECÈNE [64] avait le premier constaté ces faits, puis FRIES et DELVOYE [49] ont souligné à nouveau cet aspect chirurgical de l'histoplasmose africaine. Dans les observations 2, 3, 5, 6, 7, le recours à la seule chirurgie a apporté une guérison apparente de l'affection. Il convient de remarquer cependant que dans l'observation 6, un traitement adjuvant à l'iode a été institué. L'acte chirurgical doit être large et comporter une mise à plat parfaite des collections purulentes complétées par des curettages soignés des fongosités, et même des résections étendues dans le cas de lésions osseuses.

Certains auteurs comme KERVAN et ARETAS [61] ont obtenu des guérisons par l'injection de Lipiodol dans la cavité des abcès.

La thérapeutique chirurgicale a également été employée dans l'histoplasmose classique à petites formes. C'est ainsi que STRONG [91] a préconisé le curettage des lésions et qu'ALMOLSCH et WAX [2] ont effectué des splénectomies dans plusieurs cas d'histoplasmoses spléniques et ceci d'ailleurs avec de bien

médiocres résultats. Mais si l'on peut avoir souvent recours à la chirurgie dans les formes localisées de la maladie, il ne peut en être de même dans l'histoplasmosse généralisée. Dans cette forme, les problèmes thérapeutiques sont les mêmes, qu'il s'agisse d'une histoplasmosse américaine ou africaine. Aussi reprendrons-nous ici les tentatives successives réalisées dans ce domaine, n'insistant guère sur celles qui sont restées inactives ou d'activité contestée, pour nous étendre davantage sur deux produits qui paraissent être de quelque efficacité dans le traitement de l'histoplasmosse.

La difficulté d'une thérapeutique médicale dans l'histoplasmosse comme dans la plupart des mycoses tient à deux ordres de faits :

1. — Les levures qui parasitent l'organisme sont entourées d'une capsule de nature polysaccharidique qui joue un rôle de premier plan dans la perméabilité de la cellule fongique à toute substance capable d'agir sur elle.
2. — La deuxième cause des échecs semble être la réaction même de l'organisme parasité ; les parasites sont en effet souvent localisés dans des abcès à coque fibreuse, épaisse, ou entraînent la formation de plages nécrotiques étendues peu favorables à la diffusion de produits médicamenteux.

Aussi note-t-on avec les diverses thérapeutiques employées, des échecs nombreux, des résultats discordants, très variables avec la virulence de la souche et le mode de réaction de l'organisme parasité.

I. — Les agents physiques

L'opportunité d'un traitement radiothérapique a été fort controversé, cette thérapeutique qui a donné à certains auteurs des résultats favorables, a été considéré par d'autres, tels que PARSON et MELENEY [72] comme un facteur aggravant. Aucune tentative thérapeutique de cet ordre ne paraît avoir été faite dans l'histoplasmosse africaine.

II. — Les agents chimiques

1. — LES ANTIBIOTIQUES.

a) *Les sulfamides.*

Il y a longtemps que FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET [48] ont montré l'action fongistatique de la sulfanilamide sur certaines moisissures *in vitro*. D'autres recherches ont révélé que des concentrations de 0,01 à 0,1 % de sulfamides inhibent des cultures d'*Histoplasma capsulatum*. Ces faits n'ont pas été vérifiés *in vivo*. Les travaux de LÉVY [65] en 1945 ont, d'autre part, montré l'inefficacité totale de la sulfanilamide dans l'infection expérimentale de la souris. Ceci peut s'expliquer par le fait que :

- Le produit utilisé, même à sa limite de toxicité qui est la concentration sanguine de 8 à 10 mg. %, est, à ce taux incapable d'agir sur les levures.
- Les histoplasmes, comme beaucoup de champignons, synthétisent l'acide paramino-benzoïque, anti-métabolite des sulfamides.

Cependant MAYER et ses collaborateurs [71] ont montré dans l'histoplasmose expérimentale de la souris que l'incorporation d'amino-sulfathiazol ou de nitro-sulfathiazol à leur nourriture, permettait à tous les animaux de survivre, alors que décédaient 95 % des animaux non traités.

De plus, les auteurs sud-américains ont obtenu de bons résultats dans le traitement de l'histoplasmose par les sulfadiazines, en particulier ALONSO et PREJO [3] ont ainsi guéri une lésion cutanée.

b) *Les antibiotiques d'origine fongique.*

La streptomycine, les tétracyclines et surtout la terramycine ont donné de bons résultats à certains auteurs : AUDEBAUX, MERVEILLE et DEPOUX [4], dans les abcès cutanés récidivants d'une histoplasmose à grandes formes, ont obtenu avec la terramycine la cicatrisation rapide des abcès et une amélioration clinique avec une prise de poids de 10 kgs chez un malade.

2. — LES MÉTAUX.

MELENEY [72] a montré l'action bienfaisante de l'antimoine (sels trivalents comme la Fouadine, ou pentavalents

comme le Néostam). MANTELL et FROY [61] rapportent également l'action favorable du Néostam. Mais expérimentés sur la souris par LÉVY [65] ces produits restent totalement inactifs.

3. — LE SOUFRE ET SES DÉRIVÉS.

Les composés soufrés organiques, tels que la thiourée, la thiosemicarbazone sont actifs, *in vitro* sur *Histoplasma capsulatum*, comme l'ont montré DANOWSKI et TAGER [23], JOHNSON, JOYNER et PEREY [59], mais ces produits restent sans action *in vivo* sur le champignon, en particulier la thiourée, qui est inactivée par le sérum humain. Un autre dérivé soufré, la Rhodanine, étudiée par CHRISTISON et CONANT [16] est actif *in vitro* à la concentration du 10-6, mais se révèle inactif *in vivo* sur les histoplasmes.

4. — LES HALOGÈNES.

L'iode, utilisé depuis longtemps dans de nombreuses mycoses, serait pour DROUHET [33] plus néfaste que bienfaisante dans le traitement de l'histoplasmose.

5. — LES DIAMIDINES AROMATIQUES.

La pentamidine utilisée par AUDEBAUD, MERVEILLE et DEPOUX [4], sous forme d'une injection tous les deux jours de Lomidine Spécia en séries de 5 injections séparées par un repos de 15 jours, aurait donné une amélioration des lésions d'histoplasmose africaine.

On voit que l'accord est loin d'être réalisé sur les résultats obtenus avec ces diverses substances ; par contre, deux produits semblent avoir été utilisés de manière valable : le vanillate d'éthyle et la Nystatine.

6. — LE VANILLATE D'ÉTHYLE DANS LE TRAITEMENT DE L'HISTOPLASMOSE.

Le vanillate d'éthyle (éthyl 4 — hydroxy 3 — métroxybenzoate) était employé en industrie alimentaire contre les moisissures et dans certaines mycoses superficielles du pied. CHRISTIE et ses collaborateurs furent étonnés par son action sur *Histoplasma capsulatum in vitro*. Le produit peut en effet inhiber les cultures du parasite à la concentration de 200 mg par cm³.

En 1951, CHRISTIE, MIDDLETON, PETERSON et MAX VICKAR [14] publient le résultat du traitement de 12 enfants atteints d'une

histoplasmosse généralisée. 5 enfants étaient encore vivants au bout de 1 à 2 ans. Le produit présenté sous forme de dragées glutinisées dosées à 0,50 grs, se donne par voie buccale à la dose de 45 g. par 24 heures en 4 ou 6 prises chez l'adulte. Chez l'enfant, on atteint la dose de 1,50 g/kg. de poids et par jour, en commençant par 0,50 et en augmentant progressivement. Ces doses peuvent être dépassées pour obtenir une concentration suffisante en cas de diarrhée importante ; la concentration sanguine efficace est de 20 à 30 mg. pour 100 cm³ de sang et peut être vérifiée par les méthodes de dosages préconisées par CHRISTIE et ses collaborateurs.

Au-dessous de 20 mg. %, le produit est inactif. A partir de 40 mg. il est toxique. Son élimination est variable d'un sujet à l'autre, d'où la nécessité de suivre les concentrations sanguines. La faible marge de sécurité entre la dose efficace et la dose toxique ne rend guère le produit utilisable en pratique courante. Cependant, le pronostic habituellement grave de l'histoplasmosse américaine et de certaines formes africaines justifie son utilisation, bien que les résultats thérapeutiques paraissent varier avec la virulence de la souche et la résistance du terrain. D'autre part, d'après des recherches effectuées à l'Institut Pasteur de Paris [57] la *propamidine* serait synergique du vanillate d'éthyle. L'action de cette association s'est révélée très importante dans les formes cutanées et muqueuses de la maladie, et il serait intéressant de l'utiliser dans l'histoplasmosse africaine où prédominent les lésions cutanées.

7. — LA NYSTATINE OU MYCOSTATINE DANS LE TRAITEMENT DE L'HISTOPLASMOSE.

La Nystatine, tétraène de formule brute C₄₆H₇₇O₁₉, est le moins toxique des polyènes antifongiques. Découverte par HAZEN et BROWN [54] en 1950, la Nystatine est extraite du Mycetium de *Streptomyces noursei* qui produit également l'actidone.

— Propriétés physiques et chimiques.

C'est une substance amphotère, instable en milieu acide, donc incompatible avec les produits acides. Elle est peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le propylène-glycol qui en dissout 100.000 U/cm³, plus soluble dans le mélange alcool-eau. Détruites par la chaleur les solutions de Nystatine dans l'eau perdent rapidement leur activité.

— *Son spectre antifongique.*

Étendu *in vitro* à un grand nombre de champignons filamenteux et levuriformes, pathogènes et non pathogènes. La Nystatine est fongistatique à faible dose et fongicide à dose plus élevée. L'unité est la plus petite quantité de produit qui inhibe complètement la croissance d'une souche de *Saccharomycines cerevisae* en culture dans 1 cm³ de bouillon. Les préparations habituelles titrent 3.500 à 4.000 unités.

— *Tolérance et absorption.*

La tolérance serait illimitée : l'ingestion de 8 à 12 millions d'unités de Nystatine ne donne aucune manifestation d'intoxication. En fait, le produit n'est que peu absorbé par la muqueuse intestinale : on ne retrouve chez le chien que 1 unité par cm³ de plasma pour 450.000 u./kg ingérées.

Par la voie parentérale, la dose DL 50 varie de 30 à 50.000 u./kg de poids. Le produit retrouvé en grande quantité dans le foie et le rein n'est pas décelé dans les poumons. Chez l'homme, certaines préparations absorbées par voie buccale à raison de 3 à 10 millions d'unités n'ont donné que de faibles concentrations sanguines de l'ordre de 2,4 à 7,5 u./cm³ de sang. Cependant aucune trace du produit n'existait dans le sang d'un individu traité par 20 millions d'unités par jour.

En administrant 200.000 u. par voie intraveineuse, la concentration sanguine varie de 1,2 à 2,97 u. cm³ de plasma, mais cette voie donne d'importantes réactions d'intolérance.

STERNBERG [90] a obtenu des taux de 40 à 45 u. g/cm³ en administrant toujours chez l'homme 200.000 u. de produit en perfusion I. V. dans du sérum glucosé à 5 %. La Nystatine a été retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien.

— *Activité thérapeutique expérimentale dans l'histoplas-mose.*

L'action inhibitrice de la Nystatine sur des souches d'*Histoplasma capsulatum* a été démontrée par HAZEN et BROWN. Ces auteurs ont obtenu la survie de souris infectées par le champignon et traitées par le produit.

CAMPBELL [11] et ses collaborateurs ont confirmé les observations de HAZEN et BROWN.

Plus récemment, BROUET et SCHWARZ ont étudié l'action de la Nystatine sur 14 souches d'histoplasmes d'origine améri-

caine et africaine *in vitro* et *in vivo*. Le tableau ci-dessous, emprunté aux auteurs, résume les résultats de leur étude. Le traitement s'est révélé efficace dans l'histoplasmose suraiguë et chronique animale, entraînant :

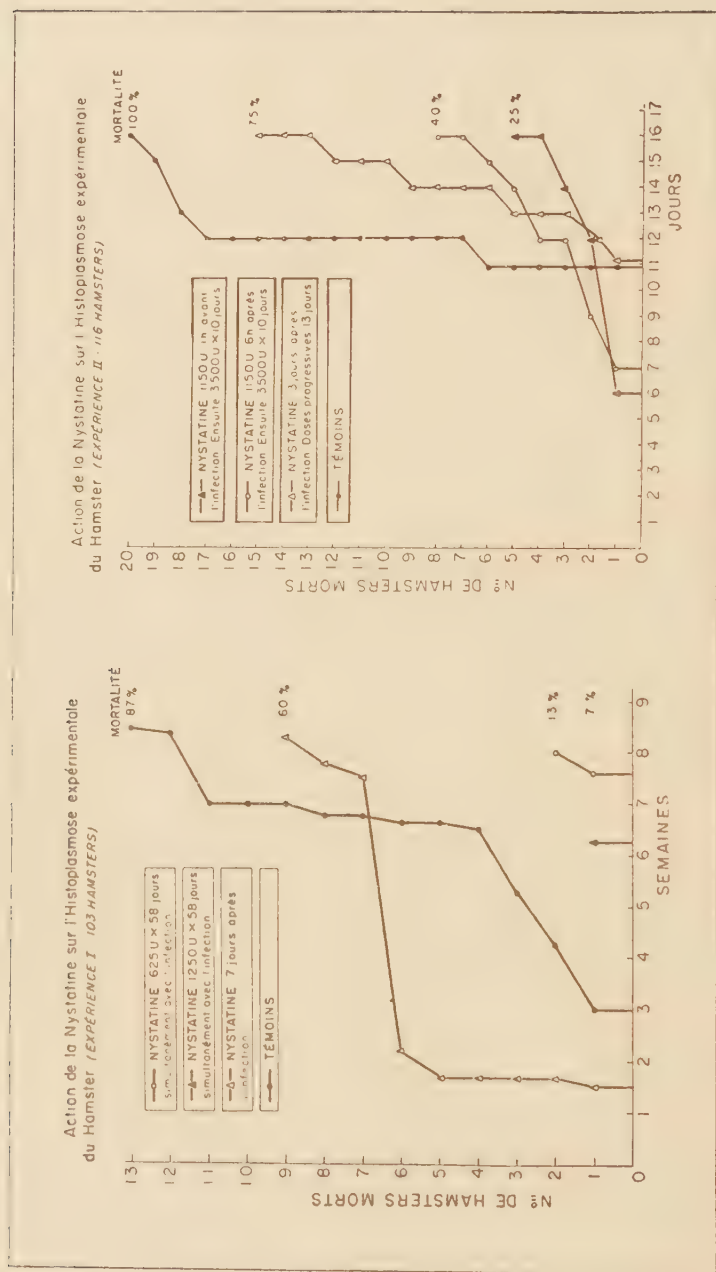


Fig. VI. — Action de la nystatine sur l'histoplasmosse expérimentale du hamster (d'après Drouhet et coll., *Antibiot. and Chemother.*, 1956, 6, 23).

- Une diminution de mortalité,
- Une inhibition de la généralisation de l'infection,
- La stérilisation des tissus infectés dans certains cas.

Les expérimentateurs signalent que le traitement doit être progressif, afin d'éviter des réactions dues à la lyse brutale des levures.

— POSOLOGIE.

Les doses thérapeutiques journalières du produit sont de l'ordre de 500.000 à 1.500.000 u. chez le nourrisson, de 1 à 3 millions chez l'enfant et de 2 à 5 millions chez l'adulte.

En thérapeutique humaine, dans un cas d'histoplasmose généralisée à grandes formes, VANDEPITTE et ses collaborateurs [95] ont utilisé la Nystatine à raison de 3 fois 2 dragées de 500.000 unités par jour sans modifier l'évolution fatale de l'affection.

De même dans notre observation 1, l'utilisation journalière de 8 comprimés à 500.000 u. n'a pas empêché le décès du malade.

Mais il semble que dans ces deux cas, les lésions étaient trop avancées pour que la Nystatine se montre très efficace.

En définitif, dans l'histoplasmose africaine, le traitement le plus logique semblerait devoir être ainsi conduit :

- Mise à plat des lésions susceptibles d'une cure chirurgicale avec association d'un traitement par un antifongique comme la Nystatine.
- Traitement antifongique seul dans les formes qui n'autorisent pas cette cure par la chirurgie.

CONCLUSIONS

En Afrique Noire où 8 cas d'histoplasmosse classique type DARLING ont été signalés, 27 cas humains et 3 cas d'animaux d'une histoplasmosse à grandes formes de levures ont été observées dont nous avons rapporté 8 cas récents, tous provenant de l'Afrique Occidentale.

— Sur le plan symptomatologique, deux observations apportent une nouveauté dans le domaine de l'histoplasmosse africaine par les lésions digestives mortelles de l'une et par la localisation glandulaire de l'autre. Les 6 autres se présentent, comme la plupart des cas observés en Afrique, sous forme d'abcès périphériques sous-cutanés, osseuses, ostéo-articulaires d'une relative bénignité.

— Les lésions anatomo-pathologiques revêtent dans toutes les observations le même caractère et le germe dans ces lésions a une taille 4 à 6 fois plus grande que le parasite de Darling.

— Cependant, les caractères cultureux et l'étude de la maladie expérimentale ne différencient le parasite africain de l'*Histoplasma capsulatum* que par des caractères secondaires qui ne pourraient servir, à notre avis, à faire de lui une espèce nouvelle. Il semblerait plutôt s'agir d'une variété ou d'une nouvelle forme parasitaire de l'espèce *Histoplasma capsulatum*.

— Sur le plan épidémiologique, le nombre peu important des tests cutanés à l'histoplasmine ne permet pas de faire une opinion valable sur l'importance de l'endémicité de la maladie en Afrique Noire, mais les diverses investigations, si réduites soient-elles, révèlent une sensibilité à l'histoplasmine de l'ordre de 10 %, taux qui tend à augmenter dans les régions de forêt. Le problème du réservoir de virus, du mode de transmission de la maladie en Afrique comme ailleurs, reste encore dans le domaine des hypothèses.

Enfin, en matière de thérapeutique, l'éradication chirurgicale des lésions souvent bien localisées, donne de bons résultats, mais dans les formes généralisées de l'affection, les essais faits ont été sans grand succès ; néanmoins, on peut attendre des récents antifongiques, un résultat meilleur dans la lutte contre cette maladie que BABLET qualifiait de « mycose de l'avenir » [6].

Vu : *Le Doyen*,
L. BINET.

Vu : *Le Président*,
GALLIARD.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. AJELO (L.), ZEIDBERG (L. D.). — *Science* 1951, 113, 2945, 662.
2. ALMOLSCH, WAX. — *Am. J. Path.*, 1939, 15, 477.
3. ALONSO, CANCELLA FREIJO. — *Arch. Urug. Méd.*, 1944, 24, 193.
4. AUDEBEAU (G.), DEPOUX (R.), MERVEILLE (P.). — Sur le 1^{er} cas d'histoplasmosse en A. E. F. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 803.
- *
**
5. BABLET (J.), JONCHÈRE (H.), MARTIN (M.). — Mycose hépatique à corps levuriforme observée chez un noir à Dakar. *Presse Médicale*, 1949, 57, 1237.
6. BABLET (J.). — L'histoplasmosse. Darling, mycose de l'avenir. *Biol. Paris*, 1947, 36, 30.
7. BINFORD (C. H.). — Histoplasmosis : Tissue réactions and morphologic variations of the fungus. *Amer. Jour. Clin. Path.*, 1955, 25, 25, 26.
8. BLANCHARD (M.), LEFROU (G.). — Présence dans une lésion humaine d'un saccharomycète pathogène pour le cobaye. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1922, 15, 915.
9. BEANENKOFF, LOOSLI. — *J. Am. A.*, 1951, 146, 621.
- *
**
10. CAMPBELL (C. C.). — *The Journal Of. Laboratory and clinical Médecine*, Déc. 1957, 6, 831.
11. CAMPBELL (C. C.). — The therapeutic activity of mycostatin in mice infected with histoplasma capsulatum... Thérapy of fungus deases Sternberg. Newcomer little Brown édit., Boston, 1955, 255.
12. CATANEI (A.), KERVIRAN (P.). — Nouvelle mycose observée au Soudan Français. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1945, 23, 169, 172.
13. CATTLE, FURCOLOW (M.), RECHE (J.). — Histoplasmin Sensibility. *Am. J. Of. Pub. Health.*, 1949, 39, 719.
14. CHRISTIE, MIDDLETON, PETERSON, MAX VICKAR. — *Pediatrics*, 1951, 7, 7.

15. CHRISTIE, PETERSON. — Pulmonary calcification in negative reactions to tuberculin. *Am. J. Of. Pub., Health* 1945, 35, 1131.
16. CHRISTISON, CONANT. — The sensibility of histoplasma capsulatum to Rhodanine and related compounds in therapy of fungus dease and international symposium. Stenberg, Newcomer, Little Brown édit., Boston 1955, 268.
17. CLAESSENS (H.), HAVEN (F.). — Over het bestaan van coccidioidimycosis en histoplasmis in Belgisch Congo. *Am. Soc. Bel. Méd. Trop.*, 1954, 34, 6, 831-839.
18. CLARKE (G. H. V.), WALKE (J.), WINSTON (R. M.). — African Histoplasmosis. *J. Trop. Méd. Hyg.*, 1953, 56, 277-280.
19. COUDERT (J.), COLY (M.). — Essai d'application de la réaction d'agglutination des particules de collodion à quelques parasitoses. *Am. Parasitol. Humaine et comparée*, 1956, 31, 35, 6, 489-499.
20. COURTOIS (G.), SÈGRÉTAÏN (G.), MARIAT (F.), LEVADITI (J. C.). — Mycose cutanée à corps levuriforme observée chez des singes africains en captivité. *Am. Inst. Pasteur*, 1955, 89, 124.
21. CRUMRINE (R. M.), KESSEL (J. F.). — Histoplasmosis (Darling) without splénomégaly. *Am. J. Trop. Méd.*, 1931, 11, 435-449.
22. CURTISS, GREKIN. — Histoplasmosé : Revue des manifestations cutanées et muqueuses avec rapport de 3 cas. *J. A. M. A.*, 1947, 134, 1217.
23. DANOWSKI (T. S.), TAGER (M.). — Thioura and the inhibition of growth of fungi. *J. Infect. Dis.*, 1948, 82, 119.
24. DARLING (S. T.). — A protozoon général infection producing pseudo tubercles in the lungs and focal nécrosis in the liver, spleen and lymphnodes. *J. A. M. A.*, 1906, 46, 1283.
25. DEMONBREUN (W. A.). — The cultivation and cultural caractéristiques of Darling's histoplasma capsulatum. *Amér. J. Trop. Méd.*, 1934, 14, 93, 125.
26. DEMONBREUN (W. A.).
27. DEPOUX (R.), MERVEILLE (P.). — L'histoplasmosé en A. E. F. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1957.
28. DEVRIES (G. A.). — 8^e Congrès International de Botanique, Paris 1954.
29. DEVRIÈSE (J.). — Premiers résultats de réaction cutanée à l'histoplasmine au Congo Belge. *Am. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1953, 33, 3, 211-213.
30. DODD, TOMKINS. — *Am. J. Trop. Méd.*, 1934, 14, 128.

31. DROUHET (E.), SCHWARZ (E.). — Croissance et morphogénèse d'histoplasma... et... *Am. Inst. Pasteur*, 1956, 90, 2, 144, 160.
 32. DROUHET (E.), SEGRÉTAİN (G.). — Histoplasmose expérimentale chez le hamster doré. *Am. Inst. Pasteur*, 1952, 84, 381.
 33. DROUHET (E.). — Antifongiques et thérapeutique des mycoses. *Semaine des Hôpitaux*, 1957, 13/2, 845, S. P. 145.
 34. DROUHET (E.), SCHWARZ (J.). — Evaluation of action of mystatin (mycostatin ou histoplasma capsulatum in vitro and in hamster and mice antibiotic and chemother), 1956, 6, 23.
 35. DROUHET (E.), SCHWARZ (J.). — Comparative study of 18 strains of Histoplasma morphology in tissues and virulence of african and american strains. *J. Lab. Méd.*, 1956, 47, 128.
 36. DUBOIS (A.), VANBREUSEGHEM (R.) et coll. — Un cas d'histoplasmose africaine. *Am. Soc. Bel. Méd. Trop.*, 1952, 32, 559.
 37. DUBOIS (A.), VANBREUSEGHEM (R.). — L'histoplasmose existe-t-elle en Belgique. *Bull. A. Oud. Méd. Bel.*, 1955, 19, 14.
 38. DUBOIS (A.), VANBREUSEGHEM (R.). — L'histoplasmose existe-t-elle en Belgique. *Bull. Acad. Méd. Belge*, 1955, 19, 14.
 39. DUPERRAT (B.). — Histoplasmose africaine cutanée. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1957. Séances des 31 mai et 7 juin, 10, 19, 553-558, 4, 515-528.
 40. DUNCAN (J. T.). — A unique form of histoplasma *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hy.* 1946, 40, 364.
 41. EMMONS (C. W.). — Isolation of Histoplasma capsulatum from soil. *Publ. Health Rep.*, 1949, 64, 892.
 42. EMMONS (C. W.). — *Tr. New-York Acad. Soc.*, 1949, 11, 248.
 43. EMMONS (C. W.). — Histoplasmosis : animal reservoirs and other sources in nature of the pathogenic fungus histoplasma. *Am. J. Publ. Health*, 1950, 40, 436.
 44. EMMONS (C. W.), ASBURN. — *Publ. H. Rep.*, 1948, 63, 1416.
 45. EMMONS, BELL, OLSON. — *Publ. H. Rep.*, 1947, 62, 1642.
 46. EMMONS, BELL, OLSON. — *Am. J. Health*, 1947, 37, 441.
 47. EMMONS, MORLAN, HILL. — *Publ. H. Rep.*, 1947, 64, 1423.
- *
**
48. FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (J.), TRÉFOUEL (T.), NETTI (F.), BOVET (D.). — Action de la paraminophényl. Sulfamide sur les moisissures *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 652.

49. FRIESS, DELVOYE. — A propos d'un aspect chirurgical d'une mycose rare : Histoplasmosse. *Cahiers Médicaux de l'Union Française*, Alger 1947, 2, 419, 425.

50. FURCOLOW, NELSON. — Tests cutanés à l'histoplasmine. *Am. J. Clin. Path.*, 18, 171.

*
**

51. GORDON, AJELO, GOERG, ZEIDBERG. — *Science* 1952, 116, 3.008, 208.

52. GRAYSTON, LOOSLI, ALEXANDER. — *Science* 1951, 28 sept. S. 23, 324.

53. GRENIER, CARDENAL. — Thèse de H. LÉGER, Imp. Sammarcelli, Bordeaux 1954.

*
**

54. HAZEN, BRAWN (R.). — Fungicidin and antibiotic produced by a soil actinomycete. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1952, 76, 93.

55. HIERNAUX (C. R.) et VILLIERS (A.). — Spéologia africana. Etude préliminaire sur 6 cavernes de la Guinée. *Bull. I. F. A. N.*, T. XVII, Série A, N° 31.955.

56. HOGSON et coll. — Histoplasmosse pulmonaire de la littérature. Lobectomie dans deux cas. *J. M. A.*, 1951, 145, 807.

*
**

57. Institut Pasteur de Paris : Cité par LÉGER.

*
**

58. JELLIFFE (D. B.). — Histoplasmosis of Darling (réticulo-endothélial cytomycosis). *J. Trop. Méd.*, 1949, 52, 177.

59. JOHNSON (C. W.), JOYNER (J. W.), PERRY (R. P.). — The inhibitory effect of four thiosemi-carbazones ou cryptococcus néoformans. *Antibiot. and Chemother*, 1952, 2, 636.

60. JONCHÈRE. — Blastomycose viscérale mortelle observée à Dakar. *Bull. Méd. A. O. F.*, 1949, 6, 103.

*
**

61. KERVRAN (P.), ARETAS (R.). — Deux cas d'histoplasmosse observés au Soudan Français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, 270.

62. KIRSCH. — *Ztschn. Trop. Méd. Und Parasitol.*, 1951, 3, 86.

*
**

63. LANGERON, VANBREUSEGHEM (R.). — Précis de mycologie 1953, 591, Masson & C^{ie} Edit., Paris.
64. LECÈNE. — Rapporté par E. BRUMPT 1936. *Précis de parasitologie*, Masson & C^{ie}, Paris, p. 1787.
65. LÉVY. — *Am. J. Trop. Méd.*, 1946, 25, 241.
66. LUCASSE (C.). — Intradermo reacties met histoplasmine bij de Congolese bevolking in vergebijking met coccidioidine, blastomycine en tuberculine. *Am. Soc. Belge Méd. Trop.* 37 (à paraître).
67. LURIE (H.I.). — Benign histoplasmosis. A preliminary report on the results of histoplasmin skin test on residents of Union of South Africa. *South Africa Med. J.*, 1949, 23, 180.

*
**

68. MANTELI, FROY. — Cités par PARSONS et ZARAFONETIS.
69. MARIAT (F.), SEGRÉTAÏN (G.). — Etude mycologique d'une histoplasmosse spontanée du singe africain. *Am. Inst. Pasteur*, 1956, 91, 874.
70. MARIAT (E.), DROUHET (E.). — Sporotrichose expérimentale du hamster. Observations des formes astéroïdes de sporotrichum.
71. MAYER (R.L.) et coll. — Sulfamides and experimental histoplasmosis (in therapy of fungus disease; an international symposium). Edité par T. H. STEINBERG et V. D. NEWCOMER Little, BROWN, Edit. Boston 1955, p. 292.
72. MELENEY. — *Am. J. Trop. Med.*, 1945, 25, 163.
73. MENGÈS, KINTNER. — *North. Amer. Vet.*, 1951, 32, 692.
74. MERVEILLE (P.) et coll. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, séance du 9 juin 1954.
75. MOCHI (A.), EDWARDS (P.Q.). — Distribution géographique de l'histoplasmosse dans le monde, 1952, 5, 259.
76. MONTEMARTINI (A.), CIFERRI (O.C.). — Gli aminoacidi come fonte di azotone nella crescita dei funghi. *Inst. Bot. Univ. Lab. Paravia atti* 1956, 14.
77. MURRAY (J.F.), BRANDT (A.F.). — Histoplasmosis and malignant lymphoma. *Amér. J. Path. Méd.*, 1951, 27, 783.
78. MURRAY (J.F.) et coll. — Benign pulmonary histoplasmosis (cave disease) in South Africa. *South African Medical Journal*, T. 31, N° 11, 16 march 1957.
79. PARSONS (R.). — *Arch. Path.*, 1942, 34, 229.

80. PARSONS (R.), ZARAFONETIS (C.). — Histoplasmosis chez l'homme. Rapport de 7 cas et revues de 71 cas. *Arch. Intern. Méd.*, 1945, 75, 123.
81. REDAELLI, CIFERRI. — *Jour. Trop. Med. Hyg.*, 1934, 37, 278.
82. REDAELLI, CIFERRI. — *Trattato di micopatologia Umana*, Vol. V. Firenze 1942.
83. REVIL (H.), MENU (P.). — *Bull. de la Soc. de Path. Exot.* Séance du 12 déc. 1956, p. 1120.
84. ROBINSON (J. W.), ROTCHER (E.). — Histoplasmosis survey of dogs in Louisville. *Unit. St. Bull. Health.*, reports 1951, 66, 1533.

*
**

85. SCHWARZ (J.). — Giant forms of *Histoplasma capsulatum* in tissue explants. *Am. J. Clin. path.*, 1953, 23, 898.
86. SCHWARZ (J.). — Some important features of histoplasmosis. *Am. Prat. and Digest Of treat.*, 1956, 7, 258.
87. SILVEIRA (W. D.), KONSTAM (P. G.). — A case of *Histoplasma duboisii* infection. *West Afr. Méd. J.*, 1954, 3, 32, 37.
88. SIMSON (F. W.), BARNETSON (J.). — Histoplasmosis, report of a case. *J. Path. Bact.*, 1942, 54, 299, 1575.
89. SMITH (C. E. S.) et coll. — *Am. J. of Pub. Health*, 1949, 39, 722.
90. STERNBERG et coll. — The effect of Nystatin (mycostatin) on experimental candidiasis in mice and embryonated eggs. Therapy of fungus diseases. An international symposium, STERNBERG NEWCOMER - Little BROWN, édit. Boston 1950.
91. STRONG. — Cité par MELENEY.
92. TENRET (J.). — Etude sur la réaction à l'histoplasmine au Ruanda Urundi. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1956, 36, 6, 859-873.
93. VANBREUSEGHEM (R.). — Un cas d'histoplasmosis africaine par DUBOIS et coll. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1952, tome 32, N° 6, p. 569-584.
94. VANBREUSEGHEM (R.) et coll. — *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1957, 32, 6, 569.
95. VANDEPITTE (J.), LAMOTTE (J.), THYS (A.), VANBREUSEGHEM (R.). — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1957, 37, 4, 515-528.
96. VAN PERNIS, BENSON, HOLINGER. — *J. A. M. A.* 1941, 117, 436.
97. WEED (L. A.). — Large and small forms of blastomyces and histoplasma. *Am. J. Clin. Path.*, 1954, 23, 921.

98. ZARAFONETIS, PARSONS. — *Arc. Int. Med.*, 1945, 71, 1.
99. ZARAFONETIS, LINDBERG. — *Un. Hosp. Bull. Am. Arbor.*
100. ZEIDBERG (L. D.), AJELO (L.), WESTER (R. H.). — Facteurs physiques et chimiques en rapport avec la présence d'H. C. dans le sol. *Science* 1^{er} juillet 1955, 122, N° 3157, 33, 33.

